

NIERSTENEN, HYPERCALCIURIE EN DIURETICA

PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. P.W. KLEIN
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP
WOENSDAG 10 SEPTEMBER 1975 DES NAMIDDAGS
TE 4.15 UUR PRECIES

DOOR

JACOBUS HENRICUS MATHILDE LOCKEFEER

GEBOREN TE BREDA

1975
BRONDER-OFFSET B.V. – ROTTERDAM

PROMOTOR: PROF. DR. J.C. BIRKENHÄGER
CO-REFERENTEN: PROF. DR. N.J. BAKKER
PROF. DR. J. VAN DER SLUYS VEER

Aan mijn ouders, Phie,
Katrientje en Berend-Jan.

INHOUD

| | |
|---|----|
| Lijst van afkortingen | 10 |
| HOOFDSTUK 1 | |
| Inleiding en vraagstellingen | 11 |
| HOOFDSTUK 2 | |
| I Nefrolithiasis op basis van calciumhoudende stenen | 14 |
| A. Steenvorming en calciurie. | 14 |
| B. Hoe ontstaat een steen bij patienten met hypercalciurie? | 15 |
| II Het ziektebeeld "de idiopathische hypercalciurie" | 19 |
| A. Is de hypercalciurie primair? | 20 |
| B. Is de verhoogde resorptie van calcium in de tractus digestivus primair en de hypercalciurie secundair? | 20 |
| C. Is idiopathische hypercalciurie een uitingsvorm van normocalciaemische hyperparathyreoidie? | 21 |
| D. Is idiopathische hypercalciurie een fundamentele stoornis van het calcium metabolisme van tot nog toe onbekende oorzaak leidend tot een hoge "turnover" van calcium? | 23 |
| III De therapie van idiopathische hypercalciurie | 24 |
| A. Ruime opname van vocht. | 24 |
| B. Dieetmaatregelen. | 24 |
| C. Medicamenteuze maatregelen. | 25 |

HOOFDSTUK 3

Klinische "trial" bij 30 patienten met nefrolithiasis op basis van idiopathische hypercalciurie. Behandeling met zuivelvrij dieet en chloorthalidon.

29

| | | |
|----|--|----|
| I | Inleiding | 29 |
| A. | Daling van de calciurie onder invloed van de sulfonamide diuretica, benzothiaziden en chloorthalidon | 29 |
| B. | Het werkingsmechanisme van chloorthiazide op de nier. | 30 |
| C. | De onmiddellijke invloed van diuretica in het algemeen op de calciurie. | 32 |
| D. | Konklusies uit de literatuur. | 34 |
| II | Klinische "trial" | 35 |
| A. | Patienten en methoden | 35 |
| B. | Behandelingsschema | 38 |
| C. | Beschrijving van de patientenpopulatie. | 39 |
| D. | Resultaten. | 43 |
| a) | de uitscheiding van calcium en anorganisch fosfaat in de urine; | 43 |
| b) | de spiegel van calcium, totaal proteïne en anorganisch fosfaat in het bloed; | 44 |
| c) | de uitscheiding van oxaalzuur en hydroxyproline in de urine; | 45 |
| d) | bijkomende effecten; | 45 |
| e) | het klachtenpatroon, de steen- of gruislozingen, de lithotomiefrequentie en de steennieuwvorming. | 46 |
| E. | Diskussie. | 48 |
| F. | Samenvatting en konklusies. | 51 |

HOOFDSTUK 4

Een onderzoek naar de wijze waarop chloorthiazide de calciurie doet afnemen: balansstudie bij 2 patienten met nefrolithiasis als gevolg van idiopathische hypercalciurie, 1 patient met chirurgisch bewezen primaire hyperparathyreoidie, 1 patient met postoperatieve hypoparathyreoidie en bij 2 gezonde personen.

53

| | |
|---|----|
| A. Inleiding | 53 |
| B. Vraagstellingen. | 57 |
| C. Patienten c.q. controlepersonen en methoden. | 58 |
| D. Foutenbronnen bij het balansonderzoek. | 60 |
| E. Resultaten. | 61 |
| F. Diskussie. | 73 |
| G. Konklusies. | 76 |

HOOFDSTUK 5

| | |
|---|----|
| Bepaling van de calciumresorptie in de tractus digestivus met behulp van ^{47}Ca bij een (onbehandelde) kontrolegroep en bij patiënten met idiopathische hypercalciurie zonder en met langdurige behandeling met chloorthalidon. | 78 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| A. Inleiding. | 78 |
| B. Vraagstellingen. | 79 |
| C. Patienten (c.q. proefpersonen) en methoden. | 80 |
| D. Resultaten. | 82 |
| a) algemeen; | 82 |
| b) meer specifiek. | 88 |
| E. Diskussie. | 90 |
| F. Konklusies. | 95 |

HOOFDSTUK 6

| | |
|--|----|
| De bepaling van de snelheid van de calcium"turnover" als maat voor de ombouwactiviteit van het skelet met behulp van ^{47}Ca bij 2 patiënten met IHC vóór en tijdens behandeling met chloorthalidon en bij 2 patiënten met IHC zonder tussentijdse behandeling. | 97 |
|--|----|

| | |
|---|-----|
| A. Inleiding. | 97 |
| B. Vraagstellingen. | 98 |
| C. Onderzochte patiënten en methoden. | 98 |
| D. Berekening van de "pool" en de snelheid van de calcium-accretie in het skelet. | 99 |
| E. Resultaten. | 100 |
| F. Diskussie. | 103 |
| G. Konklusies. | 109 |

HOOFDSTUK 7

Een onderzoek met behulp van EDTA naar de secretie van parathyreoïd hormoon bij patienten met IHC en naar de mogelijke invloed van langdurige behandeling met chloor-thalidon op deze secretie. 111

A. Inleiding. 111

B. Vraagstellingen. 112

C. Patienten (c.q. proefpersonen) en methode van onderzoek. 112

D. Resultaten. 113

E. Diskussie. 119

F. Konklusies. 121

SAMENVATTING 123

SUMMARY 128

LITERATUUR 135

LIJST VAN AFKORTINGEN

| | |
|------------------|---|
| aeq. | : equivalent |
| cAMP | : cyclisch adenosine-3',5'-mono-fosfaat |
| Ci | : Curie |
| DF | : degrees of freedom |
| ECV | : extracellulair volume |
| EDTA | : ethyleendiamine tetra azijnzuur |
| GFR | : glomerular filtration rate |
| IHC | : idiopathische hypercalciurie |
| iPTH | : immunoreactief parathyreoïd hormoon |
| IV | : intraveneus |
| p | : waarschijnlijkheid |
| PEG | : polyethyleen glycol |
| PHP | : primaire hyperparathyreoïdie |
| PTH | : parathyreoïd hormoon |
| ΔPTH | : maximale toename van de concentratie van iPTH boven de basale spiegel |
| SD | : standaard deviatie |
| TmP | : maximale tubulair transport van fosfaat |
| TRP | : tubulaire terugresorptie van fosfaat |
| UV _{Ca} | : uitscheiding van calcium in de 24-uurs urine (opgegeven in mg) |
| UV _P | : uitscheiding van fosfaat in de 24-uurs urine (opgegeven in mg) |

HOOFDSTUK 1

INLEIDING EN VRAAGSTELLINGEN

Geïsoleerde nefrolithiasis moet beschouwd worden als een ziekte waarbij de vorming van stenen slechts een — zij het belangrijk — symptoom is. Daarnaast bestaan echter andere afwijkingen tengevolge waarvan de steenvorming wordt bevorderd of ontstaat. Deze afwijkingen, alsmede de oorzaken ervan, zijn nog steeds niet alle bekend.

Niersteenlijden komt vrij frequent over de gehele wereld voor. In de ontwikkelingsgebieden, voornamelijk in Zuid-Oost Azië, komen stenen in de lagere urinewegen (vooral in de blaas) bij kinderen endemisch voor. Het betreft dan veelal calciumoxalaatstenen echter met een grote bijmenging van urinezuur (Hsü, 1962). In de geïndustrialiseerde gebieden van West-Europa en Noord-Amerika worden voornamelijk calciumhoudende stenen in de bovenste urinewegen gezien. Het betreft in dit geval vaker volwassen mannen dan vrouwen (2:1). De incidentie wordt voor West-Europa opgegeven als 93 per 10.000 ziekenhuisopnamen (Andersen, 1972). In Amerika is 1 op de 150 uit het ziekenhuis ontslagen patienten ooit behandeld voor nefrolithiasis (Clarke 1966 en 1968), terwijl er daar 160.000 patienten per jaar wegens niersteenlijden gehospitaliseerd worden. Eén derde van deze patienten verliest om dezelfde reden een nier (Chute, 1958). Flocks wees er reeds in 1939 op dat 66% van een groep ongeselekteerde patienten met niersteenlijden een hypercalciurie vertoonde, hetgeen later door andere onderzoekers werd bevestigd. Slechts in een deel der gevallen kan een oorzaak voor deze hypercalciurie gevonden worden. Gemiddeld 5-15% komt op naam van

primaire hyperparathyreoidie, terwijl 20-40% toegeschreven moet worden aan het ziektebeeld "idiopathische hypercalciurie" (Yendt, 1970 en Lavan e.a., 1971). Dit ziektebeeld werd in 1953 voor het eerst door Albright e.a. beschreven. Inmiddels is komen vast te staan, dat idiopathische hypercalciurie geen entiteit is, doch een verzameling vormt van ziekten met verschillende aetiologie, die allen gekenmerkt worden door de combinatie van normocalcaemie en hypercalciurie onder uitsluiting van bekende oorzaken van hypercalciurie.

In hoofdstuk 2 zal een overzicht gegeven worden van de huidige opvattingen over de pathogenese van calciumhoudende nierstenen, in het bijzonder bij patienten met idiopathische hypercalciurie en zullen de therapeutische mogelijkheden besproken worden.

Na de waarneming van Lamberg en Kuhlback in 1959, dat bepaalde diuretica van het sulfonamidetype, de benzothiaziden, de calciurie doen afnemen, is de langdurige toepassing van deze middelen bij patienten met niersteenlijden op basis van idiopathische hypercalciurie door enkelen gedokumenteerd (Yendt, 1970 en Rose en Harrison, 1974).

Uitgaande van een in 1968 aangevangen "trial" van chloorthalidon, verwant aan de thiazide diuretica, bij 30 patienten met IHC hebben wij getracht de volgende vraagstellingen op te lossen:

1. Wat is de invloed van bovengenoemde behandeling op de vorming, resp. de groei van stenen, op het klachtenpatroon (de steen- of gruislozingen) en de lithotomiefrequentie (Hoofdstuk 3)?
2. Is de intestinale resorptie van calcium, gemeten met behulp van ^{47}Ca , bij patienten met idiopathische hypercalciurie verhoogd ten opzichte van personen, die geacht kunnen worden geen stoornis in het calcium metabolisme te hebben? Zo dit het geval is, verandert deze onder invloed van langdurige behandeling met chloorthalidon en zo ja, in welke richting (Hoofdstuk 5)?
3. Wat is de invloed van deze behandeling op de botombouwactiviteit, gemeten met behulp van ^{47}Ca -kinetiek (2 patienten) en beoordeeld naar de uitscheiding van hydroxyproline in de urine (8 patienten) (Hoofdstuk 6)?

4. Is idiopathische hypercalciurie mogelijk een uitingsvorm van normocalcaemische hyperparathyreoidie; in casu is er een excessieve secretie van immunoreactief parathyreoid hormoon tijdens of na infusie met EDTA?

Een bijkomende te beantwoorden vraag is: verandert deze secretie na langdurige behandeling met chloorthalidon (Hoofdstuk 7)?

5. Met behulp van balansstudies hebben wij bij 2 gezonde personen, 2 patienten met idiopathische hypercalciurie, 1 patient met achteraf chirurgisch bewezen primaire hyperparathyreoidie en 1 patient met hypoparathyreoidie een inzicht trachten te verkrijgen in het werkingsmechanisme van thiazide-diuretica bij algemeen door deze farmaca geïnduceerde verlaging van de uitscheiding van calcium in de urine (Hoofdstuk 4).

HOOFDSTUK 2

I. Nefrolithiasis op basis van calciumhoudende stenen.

A. *Steenvorming en calciurie.*

Watson en Dale (1966) vonden bij een normale calcium toevoer bij 36 gezonde mannen een calcium excretie in de 24-uurs urine tussen 100 en 400 mg en bij 61 vrouwen tussen 100 en 300 mg, met een gemiddelde van 237 mg resp. 185 mg. Tot soortgelijke bevindingen kwamen Davis e.a. in 1970. Zij onderzochten de calciumexcretie in de 24-uurs urine bij 75 gezonde mannen en 98 gezonde vrouwen bij een normale calcium inname. 95% Van de mannen hadden een calcium excretie van minder dan 400 mg per 24 uur, terwijl 95% van de vrouwen minder dan 340 mg per dag uitscheidde.

De 24-uurs calcium excretie in de urine bleek niet alleen afhankelijk van het geslacht, doch ook van de leeftijd van het individu. De calciurie bleek namelijk bij mannen na het 60e jaar en bij vrouwen na het 50e jaar af te nemen.

Hodgkinson en Pyrah (1958) deden een soortgelijk onderzoek bij 132 gezonde mannen en 126 gezonde vrouwen. Hun konklusie luidde dat de bovengrens van een normale calcium excretie bij een normaal dieet niet precies aangegeven kan worden. Echter 90% van de mannen scheidt minder dan 300 mg calcium per dag uit en 90% van de vrouwen minder dan 250 mg per dag. Bovendien konkludeerden zij uit een overzicht van de literatuur dat tenminste 90% van normale volwassenen minder dan 175 mg calcium per dag in de urine uitscheidt bij een toevoer van 150 mg calcium per dag.

Peacock e.a. (1967) wezen nogmaals op de noodzaak de calciurie in verband te zien met de grootte van de calciumtoevoer met het

dieet. Zij onderzochten 31 mannen en 21 vrouwen met idiopathische hypercalciurie. De patiënten kregen afwisselend een geringe toevoer van calcium van 2-5 mg per kg lichaamsgewicht per dag en een grote van 15-20 mg per kg lichaamsgewicht per dag. Voorts deden zij een soortgelijk onderzoek bij 34 gezonde personen, 13 mannen en 21 vrouwen.

Zij kwamen tot de volgende indeling van patiënten met calciumhoudende nierstenen:

- a) Die patiënten waarbij het calciumgehalte in de urine hoog is bij een grote calciuminname, maar waarbij deze daalt tot in het normale gebied bij een geringe inname. Hiertoe zou volgens de auteurs het merendeel van de mannelijke patiënten met idiopathische hypercalciurie behoren.
- b) Die patiënten waarbij het calciumgehalte in de urine hoog is bij een grote toevoer, echter ook hoog blijft bij een geringe inname. Bij afwezigheid van hypercalcaemie kan dit duiden op verminderde tubulaire terugresorptie van calcium in de nier, doch het kan ook een uiting zijn van een verhoogde botresorptie (Nordin en Peacock, 1972).
- c) Die patiënten waarbij het calciumgehalte in de urine binnen de norm blijft zowel bij grote als bij geringe calcium inname.
Ook Pak e.a. (1975) wisten met een eenvoudige proef, waarbij zij ook gebruik maakten van een wisselende inname van calcium, een onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van hypercalciurie.

Het is niet alleen moeilijk om een scherpe grens te trekken tussen een normale en een te hoge uitscheiding van calcium in de 24-uurs urine, doch we worden ook nog gekonfronteerd met de moeilijkheid dat niet alle mensen met hypercalciurie calciumhoudende nierstenen vormen en dat omgekeerd calciumhoudende nierstenen voorkomen bij patiënten met een normocalciurie. Het probleem is, dat de bepaling van de uitscheiding van calcium in de 24-uurs urine ons nog geen beeld verschaft van de over de dag en de nacht wisselende uitscheiding van calciumoxalaat of calciumfosfaat. De uitscheiding van calcium, magnesium en fosfor vertoont een dag- en nachtritme (Loutit, 1965, Briscoe en Ragan, 1966 en Hun Ki Min e.a., 1966).

Het is dus zeer wel mogelijk dat de calciumuitscheiding in de 24-uurs urine binnen de norm ligt, doch dat zij over bepaalde delen van de 24 uur duidelijk te hoog is, zodat dan kristalvorming kan

optreden. Sommige auteurs (Isaacson e.a., 1966 en Chambers en Dormandy, 1967) menen dat het onjuist is om de calciurie absoluut te zien doch dat het raadzaam is deze te beoordelen in verhouding tot de osmolariteit van de urine. Bij een te hoge ratio van urinecalcium: urineosmolariteit spreken zij van een relatieve hypercalciurie, ook in die gevallen waarbij er een normale uitscheiding van calcium in de 24-uurs urine gevonden wordt. Genoemde auteurs vonden de ratio bij 11 van de 16 (68%) patienten met calciumhoudende stenen verhoogd en bij slechts 1 van de 16 gezonde controle personen.

B. Hoe ontstaat een steen bij patienten met hypercalciurie?

Boyce vestigde er in 1968 de aandacht op dat er een toegenomen hoeveelheid mucoïede substantie gevonden wordt in de urine van mensen met steenvorming. Hij benadrukte voorts dat alle stenen een organische matrix van mucopolysacchariden en mucoproteïnen bevatten.

De steen zou dan bestaan uit een gemineraliseerde matrix en volgens Boyce is het van meer belang het pathogenetische proces te zoeken in deze matrixvorming dan in het kristallisatie proces. (*Matrix-nucleatie theorie*).

Vermeulen en Lyon (1968) daarentegen achten deze organische matrix van secundair belang. Zij hechten meer waarde aan de vorming van kristal-nidus in urine, die oververzadigd is met brushiet ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). De urine van patienten met idiopathische hypercalciurie en recidiverende calciumhoudende nierstenen is oververzadigd met brushiet vanwege de hoge concentratie van Ca^{++} ionen in de urine. De auteurs menen dat de steenvorming begint in de nierpapil. Als eerste fase treedt kristalafzetting op in de verzamelbuisjes. Sommige kristallen worden uitgewassen, zogenaamde "abortion" van de embryonale steen, terwijl andere groeien en aanleiding geven tot "sludging" in de niertubuli.

Pak c.s. (1969 en 1972) toonden aan dat urine monsters van patienten met idiopathische hypercalciurie oververzadigd waren wat betreft brushiet. De urine monsters van patienten met normocalciurie daarentegen waren onderverzadigd behalve bij een hoge urine pH (> 6.5). Zij formuleerden het volgende schema voor de vorming van nierstenen die in oorsprong uit calciumfosfaat bestaan: de eerste fase in de steenontwikkeling is de vorming van de nidus (bestaande uit brushiet) uit de urine die steeds oververzadigd is met brushiet.

Als eenmaal de brushiet-nidus gevormd is kunnen er apatietstenen ontstaan door hydrolyse van brushiet bij een urine pH > 6.9 en calciumoxalaat stenen door kristallisatie van calciumoxalaat uit urine, die metastabiel "super" verzadigd is met calciumoxalaat, over de nidus heen (*Precipitatie-kristallisatie theorie*).

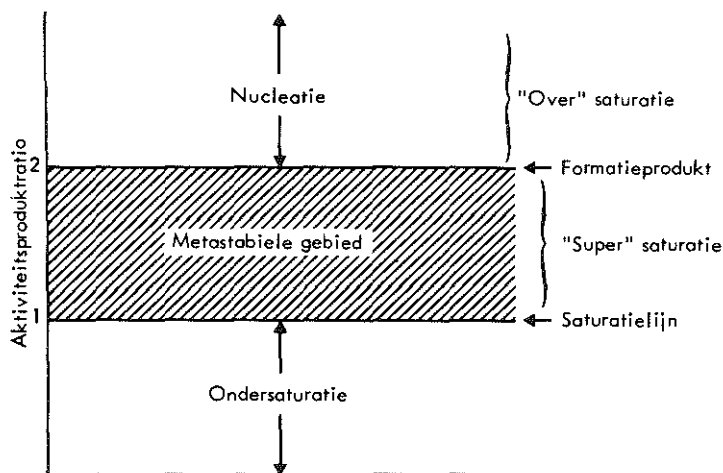
Om de verzadigingsgraad met betrekking tot brushiet na te gaan bepaalden zij de aktiviteitsproduktratio en om het begin van nidusvorming na te gaan maakten zij gebruik van de formatieproduktratio. Zij berekenden hiertoe het produkt van de ionenaktiviteit van Ca^{++} en HPO_4^{--} , het aktiviteitsprodukt, uitgedrukt als K_{sp} , van het supernatant van de urine, nadat deze geïncubeerd was met brushiet. Dit aktiviteitsprodukt ($K_{\text{sp},f}$) werd dan vergeleken met dat van de oorspronkelijke urine ($K_{\text{sp},i}$). De aktiviteitsproduktratio $K_{\text{sp},i}/K_{\text{sp},f}$ bepaalt de mate van saturatie van de urine:

- = 1 wil zeggen verzadigd
- = < 1 onderverzadigd
- = > 1 "super" verzadiging
- = > 2 "over" verzadiging

Het formatieprodukt is de geringste mate van supersaturatie waarbij juist nucleatie optreedt. Het formatieprodukt werd bepaald door aan met brushiet geïncubeerde urine calciumchloride toe te voegen waarbij de pH van de urine constant gehouden werd. De waarde van het aktiviteitsprodukt van Ca^{++} en HPO_4^{--} waarbij precipitatie begon, werd het formatieprodukt genoemd. De formatieproduktratio is de verhouding formatieprodukt/ $K_{\text{sp},f}$ en drukt uit het aantal malen dat een urinemonster oververzadigd moet zijn met brushiet vooraleer spontane precipitatie van brushiet optreedt.

In fig. 2-1 is zowel het formatieprodukt als de formatieproduktratio 2, dat wil zeggen dat nucleatie begint als een monster van deze urine tenminste tweemaal ge"super"satureerd is met brushiet.

Deze precipitatie-kristallisatie theorie beschouwt de steenvorming als een fysico-chemisch proces van neerslag van calciumzouten uit een oververzadigde oplossing. Een bezwaar tegen deze theorie is dat tenminste 2/3 van alle stenen, die in Europa en Amerika geanalyseerd worden, bestaan uit calciumoxalaat. Volgens Prien en Prien (1955 en 1968) bestaat de initiële nidus van alle calcium bevattende stenen gewoonlijk uit calciumfosfaat. De afzetting van calciumoxalaat, calciumfosfaat of beide vindt op deze nidus plaats. Volgens genoem-



Figuur 2-1

de auteurs bevatten calciumoxalaat stenen dus steeds een kern van calciumfosfaat.

Robertson e.a. (1968) onderscheiden ook twee fasen van oververzadiging:

- metastabiele "super"saturatie, waarbij geen neerslag van calciumzouten hoeft op te treden en
- "over"saturatie, waarbij spontane homogene nucleusvorming kan optreden.

Zoals ook Pak benadrukte bepaalt de concentratie van Ca^{++} -ionen voornamelijk de oververzadigingsgraad, niet slechts wat betreft calciumfosfaat, maar ook wat betreft calciumoxalaat.

Robertson, e.a. (1968) bouwden uit hun gegevens de volgende theorie op wat betreft de vorming van calciumhoudende stenen: in de aanwezigheid van een hoge calcium concentratie in de urine zoals bij hypercalciurie, treedt oversaturatie van de urine op met calciumzouten hetgeen leidt tot neerslag van calciumzouten en wel calciumoxalaat bij kleine veranderingen van oxalaat uitscheiding in de urine en calciumfosfaat bij verhoging van pH van de urine.

Kristallisatie remmers: Normale urine bevat een aantal substanties, die de neerslag van kalkzouten remmen. De afwezigheid van deze stoffen zou de oorzaak zijn van de niersteenvorming ("Inhibitory-

absence"-theorie). Een belangrijke categorie van deze remmende stoffen zou kunnen worden gevormd door de groep van **polyfosfaten** (Fleisch en Bisaz, 1962 en 1964).

Pyrofosfaat remt het uitkristalliseren van calciumfosfaat. In de aanwezigheid van pyrofosfaat vormt zich bij een oververzadiging van een calciumfosfaat oplossing een amorfe of colloïdale fase van calciumfosfaat, die normaal de kristallijne fase in vivo en vitro voorafgaat. De kristallijne fase treedt onder invloed van pyrofosfaat veelal in het geheel niet op. Pyrofosfaat blokkeert ook de vorming van calciumoxalaat kristallen.

Citraat in de urine vormt met calcium een complex dat goed oplosbaar is.

Magnesium is een stof met een remmende werking op de calcificatie van een organische matrix, zoals in vitro is aangetoond met rattekraakbeen (Mukai en Howard, 1963). Deze stof kan echter niet verhinderen dat calciumzouten neerslaan uit een oververzadigde oplossing. Het magnesium werkt competitief ten opzichte van calcium door met oxalaat- en fosfaationen een complex te vormen.

De magnesiumverbindingen zijn beter oplosbaar dan de calciumverbindingen. Hoe hoger de Mg/Ca ratio in de urine dan ook is, des te minder kans is er op steenvorming.

Organische remmende faktor: Howard e.a. vestigden in 1967 de aandacht op organische stoffen, waarschijnlijk bestaande uit kleine peptiden, die in normale urine voorkomen en neerslag van calciumzouten verhinderen.

II. Het ziektebeeld "de idiopathische hypercalciurie".

In 1953 publiceerden Albright e.a. een serie van 22 patienten met het volgende complex van verschijnselen: een normaal serum-calcium, verlaagd serumfosfaat en een vermeerderde excretie van calcium in de 24-uurs urine. Zij meenden dat in vele gevallen een pyelonefritis, veroorzaakt door *Staphylococcus Albus*, aanwezig zou zijn. Zij gaven dit ziektebeeld de naam "idiopathische hypercalciurie".

Zij postuleerden het volgende werkingsmechanisme: verminderde terugresorptie van calcium door de niertubuli, veroorzaakt door de pyelonefritis, leidt tot secundaire hyperparathyreoïdie. Hierdoor ontstaat de daling van de fosfaatspiegel in het serum. De ziekte komt voornamelijk voor bij mannen. Alle 22 patienten vermeld door Al-

bright e.a. (1953) en alle 35 patienten later beschreven door Henne-
man e.a. (1958) zijn van het mannelijk geslacht.

Voor de door ons gehanteerde criteria voor de diagnose wordt
verwezen naar hoofdstuk 3, paragr. II A.

Sinds 1953 zijn er vele theorieën gewijd aan het ontstaan van deze
ziekte. Hierbij hebben zich vier belangrijke nog onopgeloste vraag-
stellingen aangediend:

A. Is de hypercalciurie primair?

Jackson en Dancaster beschreven in 1959 balansstudies bij 2
patienten met idiopathische hypercalciurie. Zij konkludeerden dat
het primaire defect in de niertubulus gezocht moest worden, terwijl
de vastgestelde verhoogde resorptie van calcium in de tractus digesti-
vus als een secundair fenomeen werd beschouwd. Tot soortgelijke
konklusies kwamen ook Edwards en Hodgkinson (1965). Zij vonden
dat de calciumuitscheiding in de 24-uurs urine boven de norm bleef
bij patienten met idiopathische hypercalciurie, zowel gedurende
vasten alswel gedurende orale toediening van EDTA, waarbij de
uitscheiding van calcium in de faeces de toevoer duidelijk overtrof.

In een ander onderzoek bij 18 patienten met idiopathische hyper-
calciurie bleek hen, dat de niertubulus-functie (acidificatie en TmP)
normaal was. Zij schreven de hypercalciurie toe aan een extra-renale
factor, die de tubulaire terugresorptie van calcium in negatieve zin
zou beïnvloeden.

De opvatting dat de hypercalciurie primair is en dat er secundair
een verhoogde resorptie van calcium in de tractus digestivus optreedt
werd in eerste instantie al gehuldigd door Albright e.a. (1953). Het
feit dat staphylococceen nefritis de oorzaak voor het tubulaire defect
zou zijn is later door niemand bevestigd.

B. Is de verhoogde resorptie van calcium in de tractus digestivus primair en de hypercalciurie secundair?

Dent en Watson (1965) en Peacock e.a. (1968) toonden evenals
Jackson en Dancaster (1959) en Edwards en Hodgkinson (1965) (zie
boven) met behulp van calciumbalansonderzoek aan dat er bij idio-
pathische hypercalciurie sprake is van een verhoogde intestinale re-
sorptie van calcium.

Zij achtten deze verhoging bij idiopathische hypercalciurie echter

primair. Wills e.a. (1970) trokken dezelfde konklusie. Laatstgenoemde auteurs pasten meting van de uitwendige radioactiviteit aan de onderarm toe na orale, respectievelijk parenterale toediening van radioactief calcium (^{47}Ca). Zij konden hieruit de percentuele en de absolute resorptie van calcium in de darm afleiden.

Pak e.a. (1972) onderzochten met vrijwel dezelfde techniek als Wills e.a. onder meer patienten met idiopathische hypercalciurie. Zij konden met behulp van hun onderzoek steun verlenen aan de hypothese, dat een verhoogde resorptie van calcium in de darm de oorzaak is van de toegenomen excretie van calcium in de urine bij patienten met idiopathische hypercalciurie. Onder 24 patienten met (normocalcaemische) hypercalciurie vonden Pak e.a. (1974) 22 gevallen van hyperresorptie en 2 gevallen van primair renale hypercalciurie. Er werd bij de 22 patienten met primair een te hoge intestinale calciumresorptie een duidelijke invloed waargenomen van veranderingen in de inname van calcium, waarbij hij gebruik maakte van een synthetisch vloeibaar dieet met als enige variabele het calciumgehalte. Ook Caniggia e.a. (1965) konden met behulp van ^{45}Ca aantonen dat de resorptie van calcium in de tractus digestivus verhoogd was bij patienten met idiopathische hypercalciurie en ook zij brachten de mening naar voren dat deze verhoogde resorptie primair is.

Finn e.a. vermeldde in 1970 het geval van een niertransplantatie waarbij de donor, de vader van de patient, leed aan idiopathische hypercalciurie. De acceptor vertoonde geen tekenen van hypercalciurie, terwijl de kreatinine klaringen bij ontvanger en gever nagenoeg gelijk waren. Zij konkludeerden hieruit dat de hypercalciurie bij de donor geen intrinsic defect is van de nier.

C. Is idiopathische hypercalciurie een uitingvorm van normocalcaemische hyperparathyreoidie?

In 1967 beschreven Nichols en Flanagan 6 patienten met niersteenlijden waarbij zij de diagnose normocalcaemische hyperparathyreoidie stelden. Dit aantal maakte 37% uit van alle patienten in een 3-jaars periode, bij wie zij de diagnose hyperparathyreoidie stelden. De diagnose werd in alle gevallen chirurgisch bevestigd, waarbij echter geen gegevens over bijschildkliergrootte of -gewicht werden vermeld.

Zij kwamen tot deze diagnose na provocatie van hypercalcaemie

bij twee patienten en van hypercalciurie bij alle zes patienten met behulp van een lage toevoer van fosfaat, terwijl de inname van calcium steeds laaggehouden werd.

Gebruikmakend van metabool onderzoek van bipten uit de crista iliaca met als parameters de inbouw van met ^{14}C gemerkte proline in collageen, het verbruik van O_2 en de produktie van lactaat door de botcellen en de opname van met ^{14}C gemerkte glucose in de cellen, zagen zij bij alle patienten een verhoging van de stofwisseling van de botcellen ten opzichte van die in controle-preparaten. De schrijvers konden echter geen verklaring vinden voor het optreden van hypercalciurie bij deze patienten; de verhoogde secretie van parathyreoïd-hormoon (PTH) zou bij normocalciaemie veeleer tot een verminderde uitscheiding van calcium in de urine aanleiding geven. Hun konklusie luidde dat de verdenking op hyperparathyreoïdie moet rijzen bij alle patienten met onverklaarde hypercalciurie.

Wills e.a. publiceerden in 1965 8 gevallen van normocalciaemische primaire hyperparathyreoïdie uit een groep patienten met niersteenlijden. De omvang van deze groep patienten is niet opgegeven. Hieraan voegden zij in 1969 nog 3 patienten toe. Zij menen dat toename van de resorptie van calcium in de tractus digestivus onder invloed van PTH van primaire invloed is op het ontstaan van de hypercalciurie. Gegevens over bijschildklier grootte of -gewicht worden in deze laatste publicaties niet vermeld.

Adams e.a. (1970) vonden bij tenminste 5 patienten uit een groep van 19 patienten met niersteenlijden op basis van hypercalciurie met normocalciaemie een primaire hyperparathyreoïdie (chirurgisch bewezen). Zij stellen echter dat het vinden van niet vergrote bijschildklieren bij de operatie de aanwezigheid van abnormaal bijschildklierweefsel niet uitsluit. Bij een zesde patient, bij wie de glandulae parathyreoideae normaal van grootte waren en ook microscopisch normaal leken, daalde de uitscheiding van calcium in de urine post-operatief toch tot de norm en kwam geen steenlijden meer voor.

Bij 8 van de 19 patienten kon een hypercalciaemie geprovoceerd worden door verlaging van de inname van fosfaat of door toediening van chloorthiazide. Ook Scott e.a. wezen in 1972 op het frequent voorkomen van normocalciaemische hyperparathyreoïdie of primaire hyperparathyreoïdie met geringe hypercalciaemie bij patienten met niersteenlijden. Zij vonden met behulp van nauwkeurig onderzoek van de "phosphate handling" door de nieren bij 205 patienten,

lijdende aan nefrolithiasis zonder hypercalcaemie, 5 gevallen van primaire hyperparathyreoidie.

Liberman en de Vries brachten in 1971 de hypothese naar voren dat er bij althans een deel van de patienten met idiopathische hypercalciurie een primaire hypersecretie van parathyreoïd hormoon bestaat met een compensatoire toename van de secretie van calcitonine. De gecombineerde verhoogde secretie van beide hormonen zou de verhoogde snelheid van de "turnover" van calcium in het skelet, de verhoogde excretie van calcium in de urine, de in geringe mate toegenomen botresorptie en botvorming en de toegenomen resorptie van calcium in de tractus digestivus kunnen verklaren. Zij zien idiopathische hypercalciurie dan ook als een toestand van gecompenseerde hyperparathyreoidie. Deze propositie is echter in 1974 door Weinberger e.a. weer verworpen.

Coe e.a. publiceerden in 1973 de theorie dat bij een deel der patienten met idiopathische hypercalciurie sprake is van secundaire hyperparathyreoidie als gevolg van excessief renaal verlies van calcium.

Zij vonden bij 2/3 van de 40 onderzochte patienten met idiopathische hypercalciurie een verhoogd gehalte immunoreactief parathyreoïd hormoon (iPTH) in het bloed, welk gehalte normaliseerde na toediening van thiazide gedurende 3 tot 22 maanden. Met behulp van toediening van furosemide kon het beeld van IHC bij normale individuen worden nagebootst.

D. Is idiopathische hypercalciurie een fundamentele stoornis van het calcium metabolisme van tot nog toe onbekende oorzaak, leidend tot een hoge "turnover" van calcium?

Met behulp van calciumbalans- en kinetische studies met ^{47}Ca vonden Liberman e.a. (1968) bij 9 patienten met IHC een duidelijk toegenomen uitwisselbare calcium "pool" en een verhoogde snelheid van de calcium "turnover" in het skelet. Geen van de 3 onderzochte gezonde personen vertoonden afwijkingen van één van de genoemde parameters. Er werden bij de patienten met IHC noch klinisch noch met laboratorium onderzoek tekenen gevonden van primaire hyperparathyreoidie, ziekte van Paget, actieve acromegalie of andere ziekten die gepaard gaan met een verhoogde snelheid van de bot "turnover". Soortgelijke bevindingen deden Anderson e.a. (1967) bij 5 patienten met IHC. Geen van deze patienten had klinische of rönt-

genologische kenmerken van een botziekte. Ook deze onderzoekers suggereerden dat er bij IHC een stoornis van het botmetabolisme in het spel is, die niet nader omschreven kan worden, maar die anders van aard is dan die bij primaire hyperparathyreoidie.

III. De therapie van idiopathische hypercalciurie.

De steenvorming die optreedt bij patienten met IHC is intermitterend van karakter. Alleen die patienten die steenvorming vertonen behoeven therapie. Het gaat dan om preventie van aangroei van bestaande stenen of van vorming van nieuwe stenen. Indien bestaande concrementen aanleiding geven tot zeer hevige pijnklachten, die niet op therapie reageren, tot recidiverende urineweginfecties of tot belemmering van de afvoer van urine, zal chirurgisch ingrijpen noodzakelijk worden. Tot de conservatieve therapeutische maatregelen kunnen gerekend worden:

- A. *Ruime inname van vocht* (≥ 3 l per 24 uur verdeeld over de dag en de nacht) om de concentratie van de steenvormende mineralen in de urine te verlagen. Bij een hoog gehalte van calcium in het leidingwater verdient het aanbeveling om aqua bidestillata of water met een laag calciumgehalte te gebruiken.
- B. *Dieetmaatregelen* zijn zeer discutabel, voorzover ze niet de opname van calcium betreffen.

Restrictie van het calciumgehalte in het dieet leidt tot een belangrijke vermindering van de calciurie bij tenminste een deel van de patienten met idiopathische hypercalciurie (Flocks, 1940, Knapp, 1947, Peacock e.a., 1967 en Nordin e.a., 1971).

Indien de patienten op een zuivelvrij dieet (d.w.z. met vermindering van melk en melkprodukten) worden ingesteld ligt de calcium-inname rond 400 mg. per dag. Deze therapeutische maatregel heeft, indien geïsoleerd toegepast, bij een belangrijk aantal patienten met idiopathische hypercalciurie een onvoldoende resultaat. Mogelijk komt dit mede door het feit dat de verminderde opname van calcium gepaard gaat met een daling van de opname van anorganisch fosfaat in de tractus digestivus. De eventuele invloed van een hoge toevoer van anorganisch fosfaat wordt behandeld bij de medicamenteuze maatregelen.

Een oxalaatbeperking in het dieet is van weinig nut gebleken bij de behandeling van calciumoxalaat steenvorming op basis van idiopathische hypercalciurie (Mayer, 1969).

Lemann e.a. (1969) wijzen op de mogelijke rol van door koolhydraten geïnduceerde toename van de calciurie door verhoogde resorptie van calcium in de tractus digestivus bij de vorming van calcium-oxalaat stenen, terwijl Margen e.a. (1970) aantonen dat het eiwitgehalte in de voeding de resorptie van calcium in de darm in positieve zin beïnvloedt en aldus ook de uitscheiding van calcium in de 24-uurs urine. Therapeutische consequenties worden door deze auteurs echter niet getrokken.

Van meer belang is de invloed van de opname van NaCl op de uitscheiding van calcium in de urine. Een strenge restrictie van NaCl doet de calciurie in belangrijke mate afnemen, terwijl dit effect weer teniet gedaan wordt door zoutrepletie (King e.a., 1964, Kleeman e.a., 1964 en Royer en Balsan, 1966).

C. Medicamenteuze maatregelen.

a. Anorganisch fosfaat.

Pak (1972) gaat uit van de precipitatie-kristallisatie theorie, waarbij brushiet ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) als de kristallijne kern van de oxalaat- of fosfaatsteen hetzij spontaan, hetzij onder invloed van een organische matrix neerslaat. Hij drukt de physicochemische factoren, die leiden tot de kristallijne nidus, uit in de termen: het aktiviteitsprodukt en het formatieprodukt van brushiet (zie boven).

De verhouding tussen enerzijds het aktiviteitsprodukt van Ca^{++} en HPO_4^{--} in een bepaald urinemonster en anderzijds de oplosbaarheid van toegevoegd synthetisch brushiet in dat monster bepaalt de mate van verzadiging met brushiet van deze urine. Het formatieprodukt is de laagste waarde van oververzadiging van de urine met het betreffende zout, waarbij kristallisatie optreedt (dat wil zeggen het aktiviteitsprodukt is dan gelijk aan het formatieprodukt).

Hoe verder het aktiviteitsprodukt ligt beneden het formatieprodukt hoe minder kans op steenvorming. Alhoewel toediening van anorganisch fosfaat het aktiviteitsprodukt van Ca^{++} en HPO_4^{--} doet toenemen (doordat de toename van fosfaat in de urine absoluut groter is dan de afname van calcium) treedt er toch belangrijk minder steenvorming op, omdat het formatieprodukt relatief meer toeneemt onder invloed van vorming van pyrofosfaat (Fleisch en Bisaz, 1964).

Volgens Bernstein en Newton (1966), Yendt (1970) en Pak e.a. (1972) neemt de calciurie af onder invloed van toediening van anorganisch fosfaat. Bernstein en Newton suggereerden het volgende

mechanisme ter verklaring van de belangrijke vermindering van de calciurie (met gemiddeld 48,8%) met anorganische fosfaat. Tertiair calciumfosfaat, opgeslagen in het bot, wordt normaliter gebruikt als bufferbase. Door fosfaat toe te dienen, dat met H^+ -ionen uitgescheiden wordt in de urine als HPO_4^{--} of $H_2PO_4^-$, wordt het bot gespaard voor wat betreft zijn bufferfunctie en treedt er diensgevolge minder botresorptie op.

Ettinger en Kolb (1973) zagen echter geen vermindering optreden van de calciurie onder invloed van toediening van anorganisch fosfaat, in een dosering van 1-3 g elementair P per dag in de vorm van secundair natrium- of kaliumfosfaat. Evenmin vonden zij een duidelijke vermindering van de frequentie van steenlozingen als gevolg van deze therapie, echter wel van de lithotomie-frequentie (van 0.12 per patient per jaar naar 0.04 per patient per jaar, $p < 0.01$).

b. Fytaat.

Als niet-resorbeerbare stof met grote affiniteit voor calcium remt fytimezuur de resorptie van calcium in de tractus digestivus. Aldus veroorzaakt het een daling van de calciurie (Salassa e.a., 1958, Henneman e.a., 1958, Boyce e.a., 1958 en Parfitt e.a., 1964).

Een gedeelte van het fytaat wordt in de darm gehydrolyseerd tot inositol en anorganisch fosfaat, welke laatste stof weer een gunstig effect zou kunnen uitoefenen o.m. via de genoemde pyrofosfaatvorming. De dosis varieert van 6-8 gram oraal in 4 doses over de 24 uur. Fytaat kan als bijwerking diarrhoe veroorzaken.

c. Cellulosefosfaat.

Evenals fytaat is dit een stof die niet geresorbeerd wordt in de tractus digestivus, met een grote affiniteit voor calcium-ionen. Cellulosefosfaat werkt hierbij als een "cation exchange resin" en doet de resorptie van calcium in de tractus digestivus in belangrijke mate afnemen.

10-30% van het fosfaat kan vrijgemaakt worden uit de binding met cellulose en aldus geresorbeerd worden door de darmwand (Pak, 1971). Dit komt neer op een extra resorptie van slechts 300 mg anorganisch fosfaat door de darm bij de gebruikelijke dosis van 15 g cellulosefosfaat per dag. Volgens Pak e.a. (1973, 1974) werkt het cellulosefosfaat door een daling te induceren van het aktiviteitspro-

dukt van Ca^{++} en HPO_4^{--} -ionen in de urine zonder dat het noemenswaardig effect heeft op het formatieprodukt. Bij alle 16 door hen behandelde patienten werd een bevredigend therapeutisch effect ten aanzien van de niersteenvorming verkregen.

Ook deze stof kan diarrhoe veroorzaken. De magnesiumresorptie in de tractus digestivus wordt eveneens geremd, zodat extra magnesium bijgegeven moet worden. Pietrek en Kokot (1973) zagen bij die patienten, bij wie een daling van het serummagnesium gezien werd als gevolg van een verminderde resorptie van magnesium in de darm door toediening van cellulosefosfaat, een stijging van de oxalurie optreden. Bij die patienten bij wie het magnesiumgehalte in het serum constant bleef, daalde de oxaalzuuruitscheiding onder invloed van toediening van 15 g cellulosefosfaat per dag.

d. Difosfonaten.

Sinds het werk van Fleisch e.a. (1968 en 1970), waarin aangetoond werd dat difosfonaten evenals pyrofosfaat het neerslaan van calciumfosfaat uit metastabiele oplossingen tegengaan en een remmend effect hebben op de omzetting van amorf calciumfosfaat in hydroxyapatiet, is de vraag gerezen aangaande een eventuele toepasbaarheid bij niersteenvormers. De difosfaten hebben als basisstructuur een P-C-P groep en hebben waarschijnlijk een chemische verwantschap met de P-O-P groep van pyrofosfaat. Difosfonaten hebben ook invloed op het gedrag van andere calciumzouten met name calciumoxalaat. Aethaan-1-hydroxy-1, 1-difosfonaat (EHDP) doet de minimum waarde van het produkt van de concentraties van calcium en oxalaat, nodig voor kristalvorming in vitro, toenemen (Fraser e.a., 1972) en het remt ook de macro-aggregatie van calciumoxalaatkristallen (Fleisch en Monod, 1972).

Het voordeel van difosfonaten is dat deze middelen meer resistent zijn tegen chemische en enzymatische afbraak dan pyrofosfaat. Een gevaar van toediening van EHDP is het ontstaan van osteomalacie doordat het de calcificatie van kraakbeen en botmatrix (osteoid) blokkeert (Jowsey e.a., 1970, King e.a., 1971, Russell e.a., 1973 en Schenk e.a., 1973).

Voorts toonden Bonjour e.a. (1973) aan dat EHDP (alleen in hoge dosering) een remmende werking uitoefent op de omzetting van 25-hydroxycholecalciferol in 1-25 dihydroxycholecalciferol in de nier. Dichloromethyleendifosfonaat (Cl_2MDP) heeft dezelfde blok-

kerende werking op het uitkristalliseren van calciumfosfaat en calciumoxalaat als EHDP, maar dit difosfonaat zou geen osteomalacie veroorzaken (Schenk e.a., 1973).

Fraser e.a. (1972) en Fleisch en Russell (1972) hebben het effect nagegaan van EHDP op experimenteel geïnduceerde urolithiasis bij ratten. Zij vonden dat EHDP in lage dosering een vermindering te zien gaf van de vorming van zowel brushiet- als calciumoxalaatstenen. Het difosfonaat had echter geen invloed op de vorming van magnesiumammoniumfosfaatstenen. Volgens auteurs is het te rechtvaardigen een klinische trial op te zetten met difosfonaat behandeling bij patienten met hardnekkige calciumoxalaat- en calciumfosfaatsteen-vorming.

e. Thiaziden en chloorthalidon (zie Hoofdstuk 3.)

HOOFDSTUK 3

KLINISCHE "TRIAL" BIJ 30 PATIENTEN MET NEFROLITHIASIS OP BASIS VAN IDIOPATHISCHE HYPERCALCIURIE. BEHANDELING MET ZUIVELVRIJ DIEET EN CHLOORTHALIDON.

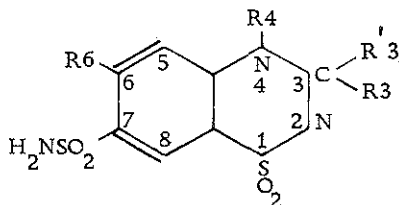
I. Inleiding.

A. Daling van de calciurie onder invloed van de sulfonamidediuretica: benzothiaziden en chloorthalidon.

Lamberg en Kuhlback wezen in 1959 op de daling van de calciumuitscheiding in de 24-uurs urine bij 11 patienten lijdend aan hypertensie die met chloorthiazide of hydrochloorthiazide behandeld werden. Deze bevinding werd onder meer bij normale individuen bevestigd door Lichtwitz e.a. (1961), Seitz en Jaworski (1964), Higgins e.a. (1964), Thomas e.a. (1965) en Duarte en Bland (1965). De gemiddelde daling van de uitscheiding van calcium in de 24-uurs urine, veroorzaakt door thiaziden, schommelde bij genoemde auteurs tussen de 30 en 50%.

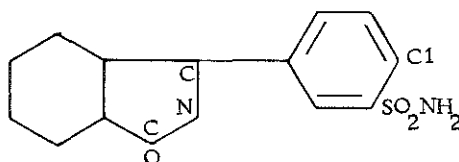
Chloorthalidon, dat veeleer een fthalimidinederivaat is dan een benzothiazidederivaat van de sulfonamide groep, heeft een soortgelijke werking (Quinodoz e.a., 1965 en Yendt e.a., 1966). Volgens Lichtwitz e.a. is de gelijktijdige aanwezigheid van een sulfamylgroep en een halogeenatoom (chloor of fluor) noodzakelijk, om een verlaging van de calciurie te veroorzaken. De sulfamylgroep en het halogeenatoom moeten aan naburige koolstofatomen gebonden zijn.

De basisformule voor de benzothiaziden is aldus:



Wil dit diureticum dus een vermindering van de calciurie veroorzaken dan moet R6 bestaan uit een chloor- of fluoratoom.

Chloorthalidon heeft de volgende structuurformule:



Een belangrijke overeenkomst met de structuurformule van de benzothiazidegroep is de aanwezigheid van een chlooratoom en een sulfamylgroep gebonden aan naburige C atomen.

Diuretica niet behorend tot de sulfonamide-diuretica (zoals o.a. furosemide en ethacrynezuur) hebben dit remmend effect op de calciurie niet of veroorzaken juist een toename van de excretie van calcium in de 24-uurs urine.

B.

Beyer (1958) beschreef het werkingmechanisme van chloorthiazide op de nier.

Zij bestaat uit een remming van de tubulaire terugresorptie van electrolyten, voornamelijk van Na^+ en Cl^- en in mindere mate van K^+ en HCO_3^- , hetgeen leidt tot een metabole alkalose (zie verder). Volgens genoemde auteur ontplooit chloorthiazide bij met NaHCO_3 geïnduceerde alkalose een sterker natriuretisch effect dan normaal. De remmende werking van chloorthiazide op het tubulaire koolzuuranhydrase is, vergeleken met die van acetazolamide, gering.

Zowel dierexperimenteel als bij de mens is aangetoond dat er onder invloed van chloorthiazide een afname van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van ongeveer 20% optreedt tegelijk met een

daling van het volume van de extracellulaire vloeistof (Spencer, 1961 en Januszewicz e.a., 1959). Zo is na intraveneuze toediening van chloorthiazide of hydrochloorthiazide aan gezonde personen een daling van de GFR van gemiddeld 16.9 resp. 14% (spreiding van deze remming in het laatste geval 11-25%) vastgesteld. Volgens de genoemde auteurs wezen hun resultaten erop dat chloorthiazide en hydrochloorthiazide de terugresorptie van Na^+ en Cl^- remmen in de proximale zowel als de distale tubulus contortus. De vrije waterklaring zou door beide middelen niet worden beïnvloed.

Zoals vermeld, is het veroorzaken van een metabole alkalose een bekende bijwerking van thiazide-diuretica. Bij 4 patienten met idiopathische hypercalciurie met een normale nierfunctie (kreatinineklaring) zagen Garcia en Yendt (1970) onder invloed van hydrochloorthiazide de pH van het arteriële bloed en het bicarbonaatgehalte van het veneuze plasma stijgen. De metabole alkalose kan theoretisch door de thiazide-diuretica als volgt worden veroorzaakt:

- a. door verhoging van de excretie van waterstofionen door de nier (in de vorm van titreerbaar zuur en van ammoniumionen);
- b. door depletie van chloor als gevolg van de excessieve excretie van chloride door de nier;
- c. door depletie van kalium — als gevolg van de kaliurese — leidend tot extracellulaire alkalose en intracellulaire acidose door migratie van waterstofionen van extra- naar intracellulair.

De uitscheiding van citraat blijkt onder invloed van thiazide-diuretica in de gebruikelijke doseringen af te nemen met ongeveer 30% zowel bij gezonde individuen als bij patienten met hypertensie (Seitz en Jaworski, 1964, Parfitt, 1969 en Garcia en Yendt, 1970). Aangezien de afname van de citraatuitscheiding met behulp van toediening van kalium gecorrigeerd kan worden (Evans e.a., 1975) ligt het voor de hand de kalium depletie verantwoordelijk te stellen voor de afname van de uitscheiding van citraat, hoewel anderen de oorzaak zoeken in de neiging tot intracellulaire acidose of in een afname van de tubulaire terugresorptie van citraat onder invloed van de thiaziden (Grollman e.a., 1961).

De mogelijke mechanismen die de oorzaak kunnen zijn van de verminderde calciumexcretie in de urine bij voortgezette toediening van thiaziden (en chloorthalidon), zullen in hoofdstuk 4 nader worden besproken.

C. De onmiddellijke invloed van diuretica in het algemeen op de calciurie.

a. Furosemide.

Duarte (1968) en Eknayan e.a. (1970) beschreven het calciurische effect van furosemide terwijl Suki e.a. (1970) en Fillastre e.a. (1973) het gebruik van furosemide bij de behandeling van acute hypercalcaemie hebben aanbevolen. Furosemide beïnvloedt de terugresorptie van natrium in de proximale tubulus, het opstijgende deel van de lis van Henle en het eerste gedeelte van de distale tubulus contortus.

Het in de glomerulus gefiltreerde calcium wordt onder normale omstandigheden voor 98 tot 99% teruggeresorbeerd. Deze terugresorptie vindt grotendeels in de proximale tubulus plaats en is daar ten nauwste verbonden met de terugresorptie van natrium (Walser, 1961). Slechts een klein gedeelte wordt teruggeresorbeerd in de distale tubulus onder invloed van parathyreoïd hormoon (PTH), terwijl deze terugresorptie onafhankelijk is van die van natrium. Stoffen die de proximale terugresorptie van natrium beïnvloeden, zoals furosemide, beïnvloeden die van calcium in dezelfde richting.

Mogelijk wordt deze calciurische werking van furosemide tegenwerkt door een stijging van de PTH-spiegel in het plasma, als gevolg van een daling van het geïoniseerde calcium in het plasma, waardoor een grotere terugresorptie van calcium plaatsvindt in dat deel van de distale tubulus, dat niet geblokkeerd wordt door furosemide en dat onder invloed staat van PTH.

Coe e.a. (1973) vonden bij 4 normale personen na behandeling met furosemide verhoogde spiegels voor immunoreactief PTH (iPTH).

b. Ethacrynezuur.

Volgens Demartini e.a. (1967) en Eknayan e.a. (1969) treedt er onder invloed van ethacrynezuur een toename van de uitscheiding van calcium en magnesium op. Er bleek een lineair verband te bestaan tussen de uitscheiding van deze divalente kationen enerzijds en die van natrium anderzijds. De fosfaatexcretie is hierbij als verhoogd (Eknayan e.a. 1969, 1970), als onveranderd (Duarte, 1968) of als verlaagd (Demartini e.a., 1967) beschreven.

c. Ook amiloride doet de calciurie toenemen. Johnny e.a. (1969)

vonden bij 6 normale personen een stijging van de calciurie met 34%. Bij 3 van deze 6 individuen was een positief verband tussen de calciurese en de natriurese duidelijk.

d. *Van spironolacton* is door Wills e.a. (1969) vermeld dat het een calciuretische werking heeft en wel zolang het wordt toegediend, in tegenstelling tot de natriuretische werking die na 4 dagen niet meer merkbaar is, terwijl Ben-Ishay e.a. (1972) alleen op de eerste dag van toediening van het diureticum een duidelijke toename van de calciurie vonden, gevolgd door een uitscheiding van calcium op het controle-niveau, zonder correlatie met de natriurese. Het is aannemelijk dat spironolacton rechtstreeks de terugresorptie van calcium in het opstijgende been van de lis van Henle en in de distale tubulus contortus kan doen afnemen.

e. Het is reeds langer bekend dat *acetazolamide* zowel bij normale individuen als bij patiënten met nefrolithiasis een toename van de calciurie en een afname van de uitscheiding van citraat in de urine kan veroorzaken (McIntosh en Seraglia, 1963). Dit is vanzelfsprekend een uiterst ongunstige combinatie van verschijnselen bij patiënten die lijden aan de vorming van calciumhoudende stenen. Volgens Eknoyan e.a. (1970) heeft acetazolamide voornamelijk een blokkerend effect op de proximale niertubulus en brengt het slechts een geringe remming teweeg van de terugresorptie van natrium en calcium in de lis van Henle. Dit zou verklaren waarom zij bij experimenten bij honden vinden dat de excretie van calcium en magnesium slechts weinig toeneemt. De calcium- en magnesiumionen, die in het distale deel van het nefron in toegenomen mate aangeboden zouden worden, zouden door de tubulus ter plaatse onbelemmerd teruggeresorbeerd kunnen worden.

f. *Kwikdiuretica.*

Blumgart e.a. (1934) vermeldten als eersten de verhoogde uitscheiding van calcium in de urine onder invloed van kwikdiuretica, hetgeen door onder anderen Parfitt in 1969 werd bevestigd. Kwikdiuretica verminderen de terugresorptie van natrium in het gehele nefron, maar het voornaamste effect is gelegen in de remming van de terugresorptie van natrium in het opstijgende been van de lis van Henle en in het eerste deel van de distale tubulus contortus. Het is niet bekend

of hier ook de remming van de terugresorptie van calcium plaatsvindt.

De uitscheiding van anorganisch fosfaat is hierbij afgenomen (Blumgart e.a. 1934, Ford e.a. 1958 en Parfitt, 1969). Parfitt (1969) vond in een vergelijkend onderzoek (bij 5 gezonde personen) naar de acute effecten van mersalyl, chloorthiazide en mannitol op de excretie van calcium- en andere ionen, dat bij gebruik van mersalyl de correlatie tussen de uitscheiding van natrium en calcium het duidelijkst was.

g. Mannitol.

Het acute effect van osmotische diurese, geïnduceerd met mannitol infusies, op de uitscheiding van calcium in de urine is bij 4 normale individuen door Parfitt (1969) nagegaan. Bij 3 personen zag hij een toename van de calciumexcretie in de tijd gelijk opgaan met de stijging van de natriumexcretie.

Genoemde auteur wees meer in het algemeen op de daling van de calciumexcretie in de urine ten opzichte van de controleperiode in de zogenaamde antidiuretische fase na een eenmalige toediening van verschillende typen diuretica, namelijk mersalyl, chloorthiazide en mannitol. Hij meent dit evenals Suki e.a. (1967) te moeten verklaren door een verhoogde natrium terugresorptie in de proximale tubulus (third factor? Bricker, 1967) die gepaard gaat met een toegenomen calcium terugresorptie in dit deel van het nefron (Walser, 1961).

D. Konklusies uit de literatuur.

1. Alle ons bekend zijnde diuretica, ook de benzothiaziden en chloorthalidon, vertonen als *acuut* effect een stijging van de calciurese. Voor wat betreft de benzothiaziden en chloorthalidon geldt deze toename van de excretie van calcium alleen voor de eerste dag van zowel orale als parenterale toediening, samengaan- de met een op die dag optredende toename van de natriurese.
2. Bij *chronisch* gebruik van diuretica veroorzaken alleen de benzothiazidederivaten en chloorthalidon een daling van de calciurese, terwijl alle overige diuretica een gelijkblijven of een toename van de calciurese te zien geven.
3. Deze bevinding wordt enerzijds therapeutisch benut bij de behandeling van IHC met thiaziden of chloorthalidon en anderzijds

- bij de behandeling van acute hypercalcaemie met furosemide.
4. Bij sommige diuretica (furosemide, ethacrynezuur, amiloride en mersalyl) is er een duidelijk positieve correlatie tussen de uitscheiding van natriumionen enerzijds en calciumionen anderzijds.
 5. Benzothiaziden en chloorthalidon zijn diuretica die een remming van de natriumterugresorptie teweegbrengen in de distale tubulus, waar de natrium- en calcium terugresorptie niet aan elkaar gekoppeld zijn, terwijl de overige diuretica hun invloed meer proximaal (o.a. ethacrynezuur en furosemide) of over de hele tubulus (o.a. mersalyl) uitoefenen. De thiaziden laten dan ruimte voor een compensatoire terugresorptie van natrium (en calcium) meer proximaal, hetgeen bij de andere diuretica niet mogelijk is.
 6. De invloed van diuretica op de fosfaatexcretie is zeer variabel. Er wordt een toename, een afname of een gelijkblijven van de fosfaturie gezien.

II. Klinische "trial".

A. *Patienten en methoden.*

Met ingang van 1968 werd een serie van 30 patienten met nefrolithiasis op basis van idiopathische hypercalciurie (IHC) opgebouwd (21 mannen en 9 vrouwen) met een leeftijd variërend van 26.0-73.0 jaar, gemiddeld 45.9 jaar. De studie werd in de aanvang niet prospectief opgezet. 11 Van deze 30 patienten zijn reeds eerder door ons beschreven in 1971 (Birkenhäger, Lockefeer en Bakker).

De diagnose IHC werd gesteld op het tegelijkertijd bestaan van normocalcaemie en hypercalciurie onder uitsluiting van bekende oorzaken van hypercalciurie zoals sarcoidose, hyperthyreoidie, osteoporose (en wel speciaal die vorm die ontstaat door immobiliteit), normocalcaemische hyperparathyreoidie, renale tubulaire acidose, intoxicatie met vitamine D, acromegalie, M. Paget, skeletmetastasen van carcinoom, M. Kahler en endogeen of exogeen hypercortisolisme.

Over de definitie van een verhoogde calciumuitscheiding in de urine bestaat geen eenstemmigheid zoals in hoofdstuk 2, IA is besproken. Wij hebben arbitrair en min of meer in navolging van Hodgkinson en Pyrah (1958) en Wills e.a. (1970) als bovengrens van normaal een calciumuitscheiding van 300 mg per 24 uur bij een normaal calciumhoudend dieet, overeenkomend met een orale opname van 800-1.000 mg Ca per dag, aangehouden, terwijl wij bij

gebruik van een zuivelvrij dieet, overeenkomend met een orale opname van ongeveer 400 mg Ca per dag, de bovengrens op 200 mg per 24 uur stelden.

Het volgende *diagnostische programma* werd gehanteerd:

a. *Urine onderzoek.*

Algemeen urine onderzoek (pH, proteïne, glucose, sediment, soortelijk gewicht).

Banale kweek van de urine.

Urine acidificatietest volgens Wrong en Davis (1959); hierbij daalt normaal na orale toediening van ammoniumchloride in een dosering van 0.1 g per kg lichaamsgewicht de pH van de urine in tenminste één van de vier volgende uursporties tot 5.3 of lager.

De uitscheiding van calcium en anorganisch fosfaat in de urine werd bepaald bij gebruik van een zuivelvrij dieet, terwijl bij 4 patiënten dezelfde grootheden vooraf ook werden bepaald bij gebruik van een dieet dat ten aanzien van de calcium- en fosfaatopname overeenkwam met het tevoren door de patient gebruikte (zgn. anamnestiche) dieet. Vóór 1973 werd het calciumgehalte complexometrisch bepaald met murexide als indicator en vanaf 1973 met de autoanalyzer volgens Gitelman (1967). Het gehalte aan anorganisch fosfaat van de urine werd met de autoanalyzer bepaald volgens Hurst (1964).

Met behulp van de bepaling van kreatinine in de 24-uurs urine porties (autoanalyzer volgens Jaffé) werd de juistheid van de verzameling beoordeeld.

Het gehalte aan urinezuur in de urine (zonder speciaal dieetvoorschrift) werd bepaald met de autoanalyzer volgens Musser en Ortigoza (1966). De uitscheiding van oxaalzuur in de 24-uurs urine (eveneens zonder dieetvoorschrift) werd onderzocht met de methode van Archer e.a. (1957) (R.I.V. Utrecht).

Voorts werd de uitscheiding van aminozuren in de 24-uurs urine en het patroon van deze uitscheiding nagegaan met zuivering over Dowex 50WX8 kolommen en tweedimensionale papierchromatografie met ninhydrinekleuring. Cystine werd apart bepaald volgens Shinohara en Padis (1935).

Bij 8 patiënten werd de uitscheiding van hydroxyproline in de urine bepaald volgens Kivirikko en Liesmaa (1959) (na zuivering van het hydrolysaat over Dowex-50WX8) na het instellen op een

collageenarm-gelatinevrij dieet.

- b. In 19 van de 30 gevallen kon kristaloptisch (3x) en/of met röntgendiffractie (18x) *steenanalyse* verricht worden (Prien en Frondel, 1947, Sutor en Scheidt, 1968 en Den Boer e.a., 1972).

c. *Bloedonderzoek.*

Het routine bloedonderzoek omvatte: bezinkingssnelheid van de erythrocyten, haemoglobinebepaling, telling van leucocyten en differentiatie in een uitstrijk van het perifere bloed, kreatininegehalte, urinezuurgehalte (volgens bovengenoemde methode), calcium, anorganisch fosfaat, alkalisch fosfatase, totaal eiwit, papier-electroforese van de serumeiwitten, totaal thyroxine of P.B.I.

Voor bepaling van de gehalten van calcium en totaal eiwit werd het bloed ongestuwd afgenomen. Het calcium en anorganisch fosfaat werden volgens dezelfde methoden bepaald als genoemd voor het onderzoek van de urine.

d. *Röntgenonderzoek.*

Dit bestond uit een thorax-foto, een buikoverzichtsfoto ter beoordeling op de aanwezigheid van contrastgevend concremen-ten. Zonodig werd dit onderzoek aangevuld met een intraveneus pyelogram. Ter beoordeling van de urine-afvoer werd bovendien een isotopen renogram (^{131}J -hippuran) vervaardigd.

Voorts werden röntgenopnamen van het skelet gemaakt. Veelal beperkte dit laatste zich tot opnamen van de handen (senografie, Hendriks, 1973) en de schedel.

e. *Aanvullend onderzoek.*

Ter differentiëring van andere ziektebeelden met hypercalciurie (zie boven) was het bij 8 patienten noodzakelijk het volgende diagnostisch onderzoek te verrichten. Dit was vooral het geval wanneer het serumcalcium aan de bovengrens van normaal (10.6 mg%) was of indien er zelfs enkele waarden boven die grens uitstegen.

- Bepaling van de renale tubulaire terugresorptie van anorganisch fosfaat: TRP c.q. TmP/GFR (Bijvoet, 1972).
- Kwalitatieve (en eventueel kwantitatieve) beoordeling van de

histologische tekenen van botaanmaak en -afbraak in coupes onontkalkt bot. De bipten werden met een boor van 6 mm diameter (Sacker en Nordin, 1954) genomen uit de crista iliaca en gekleurd volgens Goldner (1938).

- Bij alle patienten werd een reactie volgens Mantoux afgelezen nadat 72 uur tevoren 0.1 ml tuberculine 1:1.000 intracutaan was ingespoten.
- Prednisontest met 30 mg prednison per os per dag gedurende 10 dagen (Dent, 1956, Dent en Watson, 1965).
- Provocatietest met chloorthalidon of met chloorthiazide (van der Sluys Veer e.a., 1966, en Parfitt, 1969). Wij maakten gebruik van chloorthalidontoediening 100 mg daags gedurende 6 dagen, met een controleperiode vooraf en na afloop van elk 2 dagen.

Gedurende de gehele periode werd bij de nuchtere patient dagelijks ongestuwd bloed afgenomen ter bepaling van het calcium- en het totaal proteïnegehalte. Voorts werd gedurende deze gehele periode dagelijks de uitscheiding van calcium, anorganisch fosfaat en kreatinine in de urine gemeten. Dit werd gedaan om naderhand de voorspellende waarde van een significante daling van de calciurie ten aanzien van het eventuele therapeutisch effect van chloorthalidon te kunnen beoordelen.

- EDTA-provocatietest: dit betreft een provocatie van de secretie van immunoreactief bijschildklierhormoon, teneinde te trachten het bestaan van een toegenomen hoeveelheid bijschildklierweefsel vast te stellen. (Voor de uitvoering van deze test, het betreffende literatuuroverzicht en de resultaten wordt verwezen naar hoofdstuk 7).

B. Behandelingsschema.

De patienten werden behandeld met 3x per week 100 mg chloorthalidon, terwijl zij een zuivelvrij dieet (d.w.z. een calciumopname van rond 400 mg per dag) gebruikten.

De vochtintake werd op drie liter of meer gesteld. In 18 gevallen was het noodzakelijk hetzij continue, hetzij intermitterend kalium als chloride (2-3 g per dag) te suppleren in de vorm van kaliumchloride-drank, "Slow K"[®] of K duresettes[®].

Op 1 januari 1975 varieerde de duur van de behandeling van 0.6

tot 6.9 jaar (gemiddeld 2.9 jaar). Ter beoordeling van het effect van deze behandeling op de calciurie en op het klinische verloop wordt nagestreefd de patienten ook te controleren gedurende een voorafgaande of opvolgende periode zonder chloorthalidon: de studie is bij 19 van de 30 patienten voortgezet na staken van de toediening van chloorthalidon na een behandelingsperiode schommelend tussen 0.6 tot 4.3 jaar, gemiddeld 2.6 jaar. Het regime van zuivelvrij dieet en een ruime vochtopname werd gehandhaafd. Op 1 januari 1975 varieerde de duur van deze controle-observatie periode van 0.6 tot 2.8 jaar, gemiddeld 1.4 jaar. De patienten werden om de drie maanden poliklinisch gecontroleerd. Als routine werden dan de volgende onderzoeken gedaan: urine algemeen onderzoek, twee maal bepaling van de 24-uurs uitscheiding van calcium, anorganisch fosfaat en kreatinine in de urine, de concentraties in het serum van Na, K, kreatinine, urinezuur, calcium, anorganisch fosfaat en totaal proteïne.

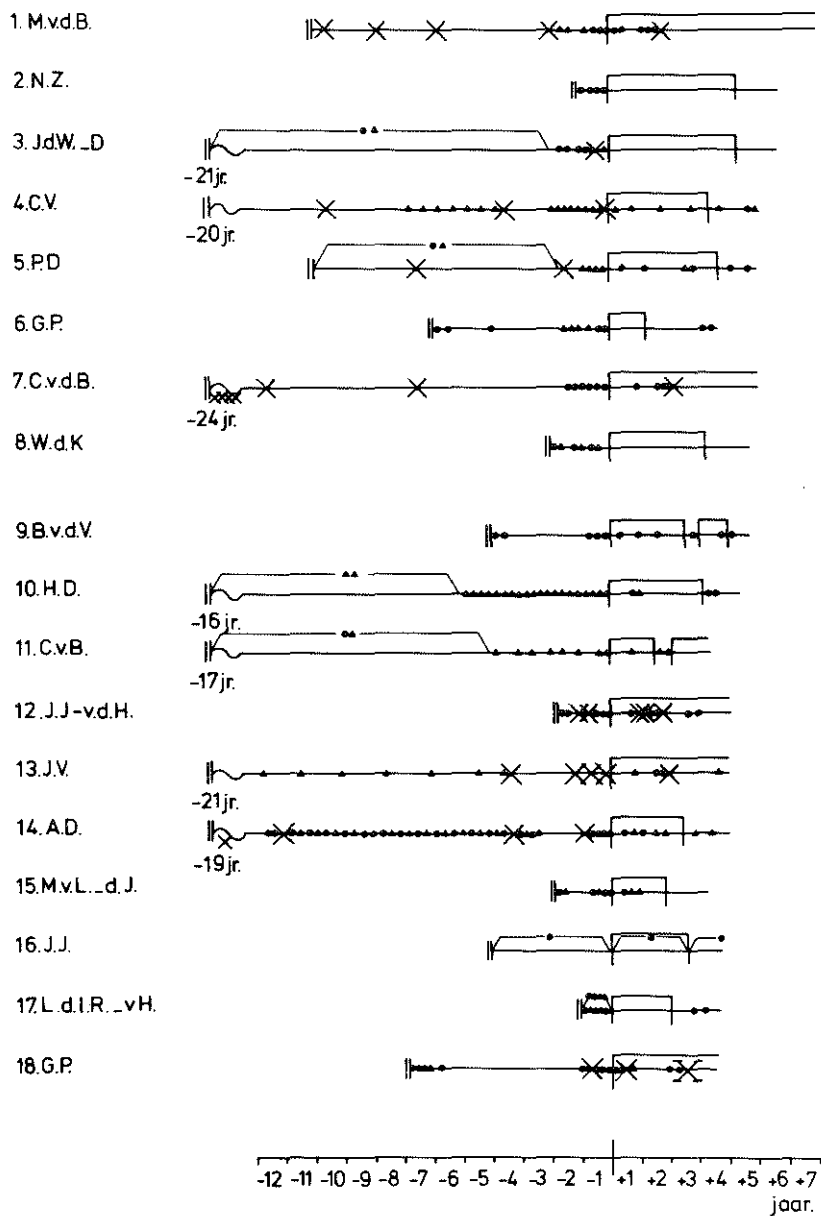
Voorts werd een buikoverzichtsrontgenfoto gemaakt al of niet met een isotopen renogram.

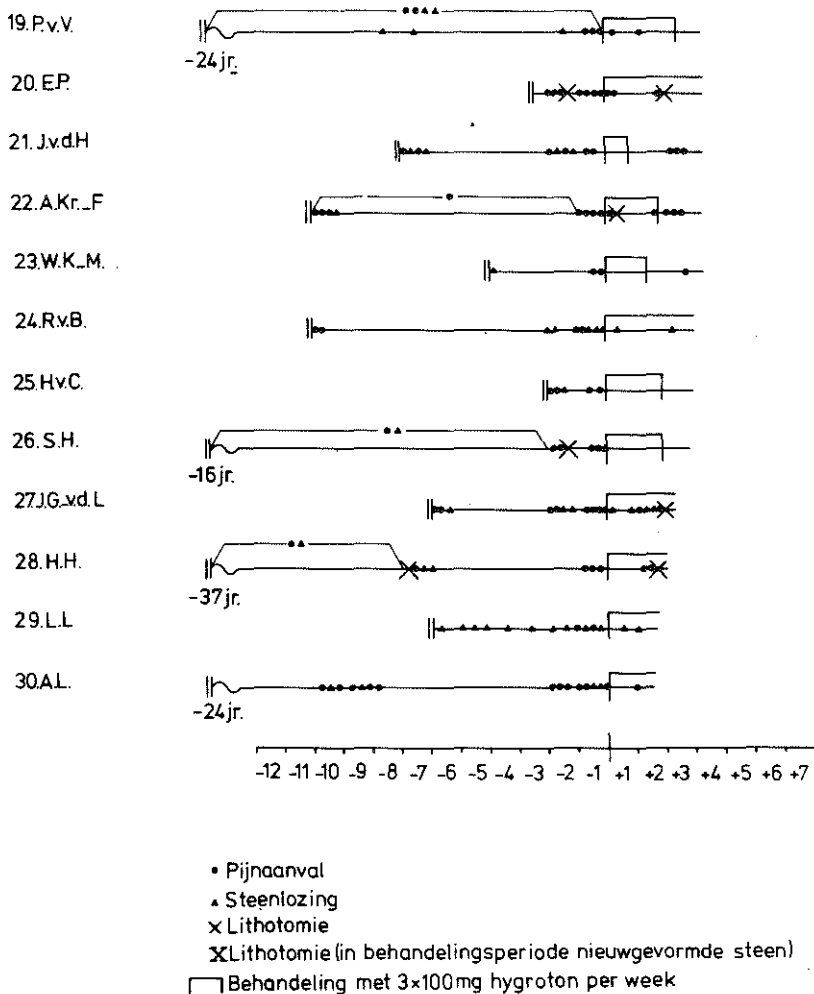
C. Beschrijving van de patientenpopulatie.

Een overzicht van de 30 behandelde patienten met IHC wordt weergegeven in de tabellen 3-I, 3-II en 3-III (appendix).

Van de 38 patienten met nefrolithiasis op basis van hypercalciurie, die waren geselecteerd vielen na 1.5 jaar resp. na 1 jaar behandeling 2 patienten (zie appendix, patient nr. III en IV) af wegens het alsnog optreden van hypercalcaemie, die bleek te berusten op hyperparathyreoidie. Voorts hebben 2 patienten (van wie 1 zonder reactie van de calciurie op toediening van chloorthalidon) zich na 0.7 resp. 2.5 jaar behandeling onttrokken aan regelmatige controle. Bij nog 2 patienten bleek de calciurie geen reactie op de behandeling te vertonen. 2 Patienten die medullaire sponsnieren zowel als hypercalciurie vertoonden werden wel bestudeerd maar niet in de serie opgenomen (zie appendix, patient nr. I en II). Daarentegen hebben wij de 3 patienten die mogelijk een zeer lichte acidificatiestoornis hadden (zie verder) wel in de uiteindelijke groep van 30 patienten opgenomen.

Zoals uit tabel 3-III is af te lezen werden bij 16 van de 30 patienten bijkomende ziekten geconstateerd die merendeels geacht konden worden geen direct verband te houden met de nefrolithiasis





Figuur 3-1

op basis van IHC; in 8 gevallen betrof het een essentiële hypertensie (diastolische druk groter dan 95 mmHg).

Opvallend was het voorkomen van een niet toxisch multinodulair struma bij 2 patienten (nr. 3 en 6) en van een nodus in de schildklier bij 3 patienten (nr. 2, 8 en 12). Van de laatsten betrof het in één geval een "koude" nodus (nr. 8).

Bij slechts één van de 30 patienten waren er röntgenologische tekenen van osteoporose (nr. 26), hoewel het histologisch onderzoek van de biopsie uit de crista iliaca er in 5 van de 16 goed beoordeelbare gevallen wel de tekenen van liet zien.

In 3 gevallen (nr. 4, 14 en 30) werd een niet geheel binnen de norm vallende acidificatietest gezien. De pH daalde in deze 3 gevallen tot 5.4. Er was geen urineweginfectie aanwezig. Bij deze 3 patienten is steenanalyse verricht met als uitslag calciumoxalaat.

Bij 13 patienten werden wel urineweginfecties gekonstateerd, bij 3 van deze patienten recidiverend van karakter. In 8 gevallen betrof het een infectie met *Escherichia Coli*, hetzij als enig microorganisme, hetzij als menginfectie. Bij 3 patienten werd een infectie gezien met *Proteus Mirabilis* en bij 2 patienten met *Staphylococcus Albus*. Bij géén van deze 5 patienten werden magnesium-ammoniumfosfaatstenen geloosd.

Zoals vermeld konden bij 19 patienten een of meer steenanalysen worden gedaan, hetzij met behulp van röntgendiffractie, hetzij met behulp van kristaloptisch onderzoek.

In 16 van de 21 analyses betrof het calciumoxalaat- (whewelliet en/of weddeliet) stenen (80%), 3 maal werd een combinatie gezien van calciumoxalaat en calciumfosfaat (15%) en 2 maal werden calciumfosfaatstenen gevonden (10%). Dit stemt grotendeels overeen met de gegevens van Williams (1974) waaruit blijkt dat in de Verenigde Staten 2/3 van alle nierstenen bestaan uit calciumoxalaat alleen of uit een combinatie van calciumoxalaat met calciumfosfaat. Zuivere fosfaatstenen werden volgens zijn gegevens niet frequent gezien (5.6%).

In geen van onze gevallen werden magnesium-ammoniumfosfaat (struviet) stenen gevonden.

D. Resultaten.

a. De uitscheiding van calcium en anorganisch fosfaat (opgegeven als fosfor) in de urine en de invloed hierop van chloorthalidon.

Het effect op langere termijn van chloorthalidon op de uitscheiding van calcium en fosfaat in de 24-uurs urine is per patient weergegeven in tabelvorm (3-VI tot en met 3-XXXV in de appendix). In tabel 3-IV en 3-V (in de appendix) zijn, ingedeeld naar het aantal jaren van behandeling, de gemiddelde waarden van de uitscheiding van calcium en fosfaat en de percentuele wijziging (met standaarddeviatie) opgegeven. Bij het hanteren van deze getallen dient men te bedenken dat het aantal monsters per behandelingsjaar per patient kan verschillen en als regel tussen 4 en 8 ligt. De percentuele daling van de calciumexcretie onder invloed van chloorthalidon varieerde in de 1- tot 5-jaarsgroep van 36 tot 44%, met een gemiddelde daling over de gehele behandelingsperiode van $37 \pm 11\%$ (SD). Per behandelingsjaar werd geen significante afwijking van het gemiddelde van 37% gezien.

Bij 11 van de 30 patienten daalde het calciumgehalte in de 24-uurs urine tijdens behandeling met chloorthalidon en zuivelvrij dieet niet onder de 200 mg, d.w.z. niet onder door ons aangehouden bovengrens van de normale uitscheiding. Gemiddeld was de daling van de calciurie in deze 11 gevallen 111 ± 57 mg (SD) per 24 uur, hetgeen neerkwam op gemiddeld $31 \pm 11\%$ van de uitgangswaarde, met een variatie van 15 tot 54%.

Twee patienten hadden aanvankelijk een calciumexcretie onder de 200 mg per 24 uur en leken dus buiten de serie van patienten met hypercalciurie te moeten vallen. Na staken van de hygrotontherapie bleek de calciurie echter duidelijk groter te zijn dan 200 mg per 24 uur bij voortgaand gebruik van zuivelvrij dieet, zodat de patienten alsnog in de serie werden opgenomen. In deze beide gevallen werd het calciumgehalte in de 24-uurs urine na staken van de medicamenteuze therapie als uitgangswaarde gebruikt. Bij 2 patienten (nr. 21 en 22) bleef de calcium uitscheiding in de 24-uurs urine na staken van de therapie onder de 200 mg per 24 uur.

De calciumexcretie vóór behandeling met chloorthalidon bedroeg gemiddeld 291 ± 73 mg per 24 uur en bij gebruik van hygroton gemiddeld 188 ± 48 mg per 24 uur, terwijl deze na staken van de medicamenteuze behandeling gemiddeld 282 ± 66 mg per 24 uur

was. Een duidelijk "rebound" effect (d.w.z. een uitscheiding van calcium tijdelijk boven de waarde vóór de behandeling) werd in het algemeen niet gezien na het stoppen van de hygroton therapie.

Van één patient (nr. 9) zijn slechts uitgangswaarden van de uitscheiding van calcium in de 24-uurs urine bekend bij gebruik van een calciumarm dieet volgens Snapper (een calciumopname van ongeveer 200 mg per 24 uur). Ook in dit geval werd de uitscheiding van calcium per dag na staken van de therapie als uitgangswaarde genomen.

De excretie van anorganisch fosfaat in de 24-uurs urine liet geen duidelijk patroon zien, er traden zowel stijgingen als dalingen op (van +3 tot -15%). Over de vijf jaar behandeling werd een "stijging" gezien van 4%.

b. De spiegel van calcium, totaal proteïne en anorganisch fosfaat (opgegeven als fosfor) in het bloed en de invloed hierop van chloorthalidon.

Het calciumgehalte in het bloed bedroeg voor de behandeling met chloorthalidon gemiddeld 9.95 ± 0.28 mg%, tijdens de behandeling 10.12 ± 0.24 mg% en, waar de behandeling gestaakt werd, na therapie 9.96 ± 0.34 mg% (normale waarden tussen 9.0 en 10.6 mg%).

Het totaal proteïnegehalte in het bloed was voor de verschillende perioden resp. 73.0 ± 3.7 , 74.5 ± 3.4 en 73.7 ± 3.5 g per liter. Wanneer we de serum calciumwaarden omrekenen op een totaal proteïnegehalte in het bloed van 74.0 g per liter volgens de formule beschreven door Parfitt (1969):

$$\text{gecorrigeerde calcium} = \frac{\text{gemeten calcium}}{0.6 + \frac{\text{totaal proteïne in g\%}}{18.5}}$$

krijgen we voor de drie perioden de volgende getallen:
vóór behandeling 10.01 ± 0.28 mg%, tijdens behandeling 10.09 ± 0.23 mg% en na behandeling 9.98 ± 0.27 mg%.

Bij het gebruik maken van de formule van Parfitt wordt aangenomen dat 60% van het calcium in het plasma ultrafiltrabel is en dat de eiwitgebonden fractie verandert in verhouding met de veranderingen in de concentratie van het totaal eiwit.

In die gevallen, waarin we het acute effect nagingen van chloorthalidontoediening gedurende 6 dagen op de calciurie en het serumcalciumgehalte, zagen wij wel een stijging optreden van het calciumgehalte in het bloed. Deze bedroeg maximaal 0.5 mg per 100 ml en was van voorbijgaande aard. Na 3 dagen chloorthalidon toediening was het serum calcium gehalte weer op de uitgangswaarde terug.

Twee patienten (nr. III en IV in de appendix), die niet in onze serie zijn opgenomen, kregen na 16 resp. na 12 maanden behandeling met chloorthalidon een hypercalcaemie. Zij waren tevoren beschouwd als te lijden aan nefrolithiasis tengevolge van IHC. Bij halsexploratie werd in beide gevallen de diagnose primaire hyperparathyreoidie bevestigd.

Het fosfaatgehalte van het serum bedroeg vóór de behandelingsperiode gemiddeld 3.04 ± 0.42 mg% (normale spreiding tussen 2.48 en 4.34 mg%). Slechts bij 2 patienten (nr. 18 en 19) werd een hypofosfataemie gevonden. Tijdens de behandeling met chloorthalidon was het gehalte anorganisch fosfaat van het serum gemiddeld 2.95 ± 0.45 mg% en na staken van de therapie 3.27 ± 0.55 mg%.

c. De invloed van chloorthalidon op de uitscheiding van oxaalzuur en hydroxyproline in de urine.

Bij 29 patienten onderzochten wij het oxaalzuurgehalte in de 24-uurs urine vóór en onder behandeling. We vonden een uitscheiding van 24 ± 9 mg per 24 uur resp. van 20 ± 11 mg per 24 uur, waarden die niet significant verschillen (normale waarden volgens Archer e.a. 22 ± 7 mg per 24 uur). Bij 8 patienten werd de uitscheiding van hydroxyproline in de urine vóór en onder behandeling met hygroton bepaald. Tijdens behandeling zagen we een uitscheiding van 25 ± 9 mg, terwijl deze vóór behandeling 34 ± 12 mg bedroeg. Deze gemiddelde daling van 9 mg per 24 uur ofwel 26.5% van de uitgangswaarde is statistisch significant ($p < 0.01$).

d. Bijkomende effecten als gevolg van de toediening van chloorthalidon.

Het urinezuurgehalte in het bloed bedroeg vóór behandeling gemiddeld 0.36 ± 0.10 mmol per liter (d.i. 6.20 ± 1.64 mg%), terwijl dit tijdens de behandelingsperiode gemiddeld 0.42 ± 0.09 mmol per liter (d.i. 7.08 ± 1.47 mg%) was (normale waarden tussen 0.13 en 0.36 mmol per liter of 2.30 tot 6.02 mg%). Deze stijging van 0.04

mmol per liter is statistisch niet significant. De uitscheiding van urinezuur in de 24-uurs urine is vóór en tijdens behandeling met chloorthalidon niet consequent onderzocht.

Bij 2 patienten vonden wij tijdens behandeling te lage kaliumwaarden in het bloed. Bij 18 van de 30 behandelde patienten werd kalium in de vorm van KCl gesuppleerd.

Thiazide-preparaten kunnen hyperglykaemie induceren en preëxistente diabetes mellitus verergeren (Shapiro e.a., 1961, Chazan en Boshell, 1965). Wij zagen bij één patient (nr. 13) tijdens de behandelingsperiode diabetes mellitus ontstaan. Het is ons niet bekend of patient tevoren een latente diabetes had.

e. De invloed van chloorthalidon op het klachtenpatroon, de steen- of gruislozingen, de lithotomiefrequentie en de steennieuwvorming.

De gemiddelde tijdsduur van de periode die begrensd wordt door het begin van de nefrolithiasis en het begin van de behandeling met chloorthalidon, was voor de 30 patienten 11.2 ± 9.2 jaar (variërend van 0.5 tot 37.0 jaar), terwijl deze voor de behandelingsperiode gemiddeld 2.9 ± 1.3 jaar bedroeg (variërend van 0.6 tot 6.9 jaar).

Na het staken van de behandeling bij 19 patienten bedroeg de controleperiode tot de afsluitdatum (1 januari 1975) gemiddeld 1.4 ± 0.6 jaar met een variatie van 0.6 tot 2.8 jaar.

Het is bekend dat bij nefrolithiasis zogenaamde "stille" fasen en "klachtenrijke" fasen elkaar kunnen afwisselen, zodat het eventuele effect gedurende alswel na staken van de therapie versluierd kan worden door het natuurlijke verloop van de ziekte. Voorts zijn we voor de beoordeling hiervan voor een groot deel afhankelijk van de betrouwbaarheid van de anamnese van de patient.

We hebben het ziekteverloop grafisch uitgezet tegen de tijd, zoals ook Yendt (1970) en Coe en Kavalach (1974) dat hebben gedaan. Aldus wordt een indruk verkregen van de frequentie van de niersteenkoliek, steenlozingen en lithotomieën in de verschillende perioden (zie fig. 3-1). Ook hebben we de ernst van de klachten gewaardeerd met de volgende symbolen (zie tabel 3-II):

- +++ = — Frequentie kolieken met of zonder steenlozingen 4 of meer per jaar.
— En/of 3 of meer lithotomieën ondergaan.

- ++ = — Frequentie kolieken met of zonder steenlozingen 2 tot 4 per jaar.
— En/of 2 lithotomieën ondergaan.
- + = — Maximaal 1 koliek per jaar met of zonder steenlozing en 1 lithotomie ondergaan.
- ± = — Maximaal 1 koliek per jaar met of zonder steenlozing of pijn in de nierstreek of het verloop van de urinewegen zonder steenlozingen en niet koliekachtig van karakter, of gruislozingen zonder kolieken. Géén lithotomie ondergaan.
- = — Geen klachten of verschijnselen.

Bij 23 patienten (77%) zagen we aldus een verbetering optreden als gevolg van behandeling met chloorthalidon. Bij deze 23 patienten nam de calciurie met gemiddeld $40 \pm 10\%$ van de uitgangswaarde af. Bij 7 patienten veranderde het klachtenpatroon niet. De uitscheiding van calcium in de 24-uurs urine daalde onder invloed van de therapie met hygroton bij deze 7 patienten minder dan bij de genoemde 23 patienten namelijk met $28 \pm 11\%$ van de uitgangswaarde, $p < 0.025$. Bij 4 van de 7 patienten die klachten hielden, daalde de calciumuitscheiding niet onder de 200 mg per 24 uur. Dit was ook bij 7 van de overige 23 patienten het geval.

De verbetering die gezien werd tijdens de toediening van chloorthalidon zette zich in het algemeen voort in de controleperiode na het staken van de therapie. Bij 4 van de 19 patienten namen de klachten in deze laatste, nog kortdurende periode, toe ten opzichte van die in de behandelingsperiode.

Vijf patienten, die gruis uitplasten in de eerste periode, bleven dit doen tijdens de behandeling en na het staken van de behandeling met chloorthalidon. Bij 3 patienten (nr. 17, 24 en 29), die regelmatig gruis urineerden, verdween dit verschijnsel vrijwel onmiddellijk na het starten van de therapie. De lithotomie frequentie vóór de behandelingsperiode kan geschat worden op 0.089 per patientenjaar, waarbij aangetekend moet worden dat dit op onderling geheel verschillende perioden betrekking heeft. De lithotomiefrequentie, in het geheel genomen (oude en nieuwe stenen), bedroeg in de behandelingsperiode 0.140 per patientenjaar. Echter in 8 van de 9 gevallen, waar gedurende de behandelingsperiode nog tot lithotomie moest worden overgegaan, moest dit op grond van röntgenologische gegevens geschieden als gevolg van reeds vóór de behandelingsperiode bestaande

stenen (11 van de 12 lithotomieën).

In de controleperiode na het staken van de therapie werden geen lithotomieën verricht.

Slechts bij 2 van de 30 patienten (nr. 13 en 18) trad röntgenologisch aanwijsbare nieuwvorming van stenen op of aangroei van bestaande stenen, ofschoon de calciurie met 22 resp. met 54% van de uitgangswaarde afnam. Eén van deze patienten (nr. 18) behoort bij de 7 patienten die geen verbetering van het klachtenpatroon vertoonden.

Bij 3 van de 19 patienten (nr. 4, 5 en 9) zagen we in de periode na het staken van de medicamenteuze therapie röntgenologisch weer nieuwvorming van stenen optreden.

Twee patienten, beiden mannen met een leeftijd van 67 en 55 jaar (nr. I en II in de appendix), met hypercalciurie en nefrolithiasis als gevolg van medullaire sponsnieren, werden eveneens volgens bovengenoemd schema behandeld. Geen van beide patienten vertoonde een daling van de calciurie onder invloed van de hygroton therapie beneden de 200 mg per 24 uur. De daling was 25 en 7% van de uitgangswaarde.

E. Diskussie.

De gemiddelde daling van de calciurie die onder invloed van benzothiaziden optreedt, varieert in kortdurende studies die van enkele dagen tot maximaal één maand duurden (Lamberg en Kuhlback, 1959, Lichtwitz e.a., 1961, Higgins e.a., 1964 en van der Sluys Veer e.a., 1966), alsook in langer durende onderzoeken (Yendt e.a., 1966 en Moens en Wauters, 1966) van 30 tot 50%. De gemiddelde daling van 37% die wij zagen stemt hiermee overeen. Gedurende de 5 jaar behandeling zagen wij geen verschillen in de percentuele daling van de calciurie per behandelingsjaar en de gemiddelde percentuele daling. Wij vonden geen afname van het effect van chloorthalidon op de calciurie op de lange duur, in tegenstelling tot Rose en Harrison (1974) die in 11% van de gevallen een "escape" zagen.

De toediening van chloorthalidon had slechts een geringe invloed op de fosfaturie, hetgeen overeenstemt met de bevindingen van anderen (Ford e.a., 1958, Lamberg en Kuhlback, 1959, Lichtwitz e.a., 1960, Thomas e.a., 1965 en Quinodoz e.a., 1965). Volgens Pak (1973) neemt de fosfaturie bij langdurige toediening van chloor-

thiazide wel toe, zij het in geringe mate. Genoemde auteur zag de aktiviteitsprodukt verhouding (zie hoofdstuk 2, IB) afnemen en de formatieprodukt verhouding toenemen, hetgeen nidusvorming zowel als steengroei doet afnemen.

Uit de literatuur is bekend dat toediening van thiaziden of chloorthalidon bij patienten met hyperparathyreoidie of bij patienten met immobilisatie die tenminste evenlang blijft bestaan als de toediening van het diureticum duurt, een persisterende hypercalciaemie teweeg kan brengen (Lichtwitz e.a., 1961, Torsti en Lamberg, 1964, Higgins e.a., 1964, van der Sluys Veer e.a., 1966, Winnacker e.a., 1968 en Parfitt, 1969). Paloyan e.a. (1969), Balizet (1973) en Pickleman e.a. (1968) verkondigen de mening dat toediening van thiaziden hyperplasie van aanvankelijk normale bij schildklieren kan induceren. Wij zagen bij 2 patienten die achteraf gezien leden aan normocalciaemische hyperparathyreoidie, een hypercalciaemie ontstaan tijdens de behandeling met chloorthalidon. In alle overige gevallen zagen wij geen significant verschil tussen het calciumgehalte van het serum vóór, tijdens of na behandeling met chloorthalidon. Dit gold ook voor het fosfaatgehalte van het serum. Slechts bij 2 van de 30 onbehandelde patienten met IHC konden wij vóór behandeling een hypofosfataemie vaststellen. Dit is in tegenstelling met de bevindingen van Albrigh e.a. (1953) en Henneman e.a. (1958) die bij hun patienten de aanwezigheid van hypofosfataemie een criterium, zij het niet obligaat, achtten voor het stellen van de diagnose van IHC.

De geringe stijging van het urinezuurgehalte in het bloed onder invloed van de toediening van chloorthalidon is mogelijk toe te schrijven aan een verminderde tubulaire secretie van urinezuur (Demartini e.a., 1962, Healy e.a., 1959, Lichtwitz e.a., 1961, Warshaw e.a., 1960). Duarte en Bland (1965) hebben erop gewezen dat verschillende sulfamide-diuretica een daling van de uitscheiding van urinezuur in de urine teweegbrengen en aldus aanleiding kunnen geven tot hyperuricaemie, eventueel tot manifeste jicht. Volgens Suki e.a. (1967) zou de daling van de urinezuurklaring veroorzaakt worden door hetzelfde mechanisme dat volgens hen verantwoordelijk is voor de daling van de calciurie, namelijk de vermindering van het volume van de extracellulaire vloeistof als gevolg van de toediening van thiazide-diuretica. Dit zou aanleiding geven tot een vermeerderde terugresorptie van natrium, calcium en urinezuur in het proximale deel van de niertubulus.

Chloorthalidon lijkt geen invloed uit te oefenen op de oxaalzuur-uitscheiding in de 24-uurs urine. Oxaalzuur wordt zowel actief als passief teruggeresorbeerd in de niertubulus, terwijl er voorts ook aanwijzingen bestaan, dat het via tubulaire secretie uitgescheiden wordt (Catell e.a., 1962, Zarembski en Hodgkinson, 1963 en Williams e.a., 1971). Door de daling van uitscheiding van calcium enerzijds en het konstant blijven van die van oxaalzuur anderzijds onder invloed van toediening van chloorthalidon, treedt er een verlaging op van het aktiviteitsprodukt van calciumoxalaat, waardoor de uitkristallisatie van deze stof geremd wordt.

Van belang lijkt ons de waarneming dat de uitscheiding van hydroxyproline in de 24-uurs urine onder invloed van de behandeling met hygroton tot 73.5% van de uitgangswaarde afneemt (zie hoofdstuk 6).

In tegenstelling tot Middler e.a. (1973) zagen wij bij kortdurende toediening van hydrochloorthiazide geen verandering van de uitscheiding van hydroxyproline in de urine optreden (zie hoofdstuk 4). Bij 77% van de patienten constateerden we een vermindering van de klachten en de klinische verschijnselen onder invloed van de therapie met chloorthalidon. Rose en Harrison (1974) zagen slechts bij 25 van de 46 patienten met IHC (54%), die alleen met thiazide werden behandeld, een gunstig resultaat. Hierbij werd het gemiddelde en de spreiding van de behandelingsduur niet opgegeven.. Bij 7 van onze 30 langdurig behandelde patienten bleven de klachten en symptomen ongewijzigd. Deze patienten vertoonden een significant geringere daling van de calciurie onder invloed van de toediening van chloorthalidon dan de 23 gunstig reagerende patienten (met gemiddeld 28 resp. 40% van de uitgangswaarde). Bij 4 van de 7 klinisch onvoldoende reagerende patienten bleef de calciumuitscheiding in de urine boven de 200 mg, terwijl dit bij 7 van de 23 overige patienten eveneens het geval was. Deze resultaten suggereren dat er verband bestaat tussen het effect van hygroton op de calciurie en op de klinische verschijnselen.

Omdat het niet mogelijk was de studie in de aanvang prospectief op te zetten, hebben wij, na overleg met de patienten, bij 19 van hen de toediening van hygroton gestaakt, terwijl het zuivelvrije dieet gekontinueerd werd. Bij 4 van deze 19 patienten (nr. 6, 17, 21 en 23) namen de klachten in de periode na het staken van de medicamenteuze therapie toe, ondanks het feit dat er röntgenologisch geen

nieuwvorming van stenen aangetoond kon worden. Omgekeerd was dit laatste in deze periode wel het geval bij 3 patienten (nr. 4, 5 en 9) zonder dat er klachten of een toename van de klachten optrad. Wij zijn ons ervan bewust dat deze ingelaste controleperiode thans nog van te korte duur is, om gevolgtrekkingen te maken.

F. Samenvatting en konklusies.

1. 30 Patienten met nefrolithiasis op basis van IHC werden behandeld met chloorthalidon in een dosering van 3x 100 mg per week gedurende 0.6 tot 6.9, gemiddeld 2.9 jaar. Het betrof 9 vrouwen en 21 mannen, in leeftijd variërend van 26.0 tot 73.0 jaar, gemiddeld 45.9 jaar. De patienten hadden als ondersteunende therapie een zuivelvrij dieet en een ruime vochtintake (≥ 3 liter per dag).
Bij 19 patienten werd de behandeling met chloorthalidon gestaakt ter bestudering van een controleperiode. De duur van deze periode op 1 januari 1975 varieerde van 0.6 tot 2.8 jaar, gemiddeld 1.4 jaar.
2. De calciumexcretie in de 24-uurs urine op zuivelvrij dieet was vóór de behandeling met chloorthalidon gemiddeld 291 ± 73 mg, terwijl deze over de gehele behandelingsperiode gemiddeld 188 ± 48 mg bedroeg. De percentuele daling was gemiddeld 37 ± 11 .
Per behandelingsjaar varieerde deze daling van 36 tot 44%. Er werd geen vermindering van het effect op de calciumexcretie gezien bij langdurig gebruik van het diureticum. Bij de 19 patienten bij wie de behandeling met hygroton gestaakt werd, was de calciumexcretie na het staken van de therapie gemiddeld 282 ± 66 mg per 24 uur. Bij 11 van de 30 patienten daalde het calciumgehalte in de 24-uurs urine niet onder de 200 mg.
3. De fosfaatexcretie in de 24-uurs urine veranderde nauwelijks onder invloed van de chloorthalidon toediening. Vóór de behandeling bedroeg deze gemiddeld 886 ± 296 mg en tijdens de behandeling 845 ± 168 mg.
4. Het calciumgehalte en het fosfaatgehalte van het serum vertoonden in de behandelingsperiode geen significante veranderingen. Het urinezuurgehalte in het bloed steeg met gemiddeld 0.96 mg%. Er werden bij de behandelde patienten geen verschijnselen geconstateerd van arthritis urica.
Slechts bij één patient ontwikkelde zich tijdens de behandeling

diabetes mellitus. Het is niet bekend of deze patient, vóór de behandeling werd ingesteld, een latente diabetes had.

5. Bij 8 patienten werd de hydroxyproline uitscheiding in de urine onderzocht vóór en tijdens behandeling. Er werd een daling gezien van gemiddeld 34 naar 25 mg per 24 uur of wel met 26.5% van de uitgangswaarde ($p < 0.01$).
6. Bij 23 van de 30 patienten (77%) zagen we op klinische gronden een verbetering optreden van het ziekteproces als gevolg van de behandeling met chloorthalidon. Bij 7 patienten trad geen verandering op in het klachtenpatroon. De calciurie was ook bij deze 7 patienten gedaald, maar in mindere mate dan bij de genoemde 23 patienten (met 28 resp. 40% van de uitgangswaarde, $p < 0.025$).

Twee van de 30 patienten vertoonden in de behandelingsperiode weer nieuwvorming van stenen.

7. Bij 4 van de 19 patienten namen de klachten toe in de tot nog toe bestudeerde periode na het staken van de hygrotontherapie. Drie van deze 19 patienten vertoonden in de periode van gemiddeld 1.4 jaar na staken van de medicamenteuze therapie röntgenologisch nieuwvorming van stenen. Dit kan vergeleken worden met de steennieuwvorming die röntgenologisch aangetoond werd bij 2 van de 30 patienten gedurende de behandelingsperiode van gemiddeld 2.9 jaar.

HOOFDSTUK 4

EEN ONDERZOEK NAAR DE WIJZE WAAROP CHLOORTHIAZIDE DE CALCIURIE DOET AFNEMEN

Balansstudies bij 2 patienten met nefrolithiasis als gevolg van idiopathische hypercalciurie, 1 patient met chirurgisch bewezen primaire hyperparathyreoïdie, 1 patient met postoperatieve hypoparathyreoïdie en bij 2 gezonde personen.

A. Inleiding

Het mechanisme van de vermindering van de calciurie onder invloed van thiaziden of chloorthalidon is niet goed bekend. Walser toonde in 1961 met experimenten bij honden aan dat er in het algemeen een positieve correlatie bestaat tussen de natrium- en calciumklaring. Zoals uit dierexperimenten van Antoniou e.a. (1969) bleek, bestaat er voor natrium en calcium in de proximale niertubulus en in de lis van Henle een gemeenschappelijk transport systeem. Blythe e.a. (1968) zagen bij experimenten met honden dat een vergroting van de extracellulaire ruimte alleen, zonder toename van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), een toename van de excretie van natrium zowel als van calcium teweeg bracht. King e.a. (1964) en Kleeman e.a. (1964) toonden bij de mens aan dat een restrictie van de inname van natrium aanleiding gaf tot een vermindering van de calciumuitscheiding in de 24-uurs urine. Deze onderlinge afhankelijkheid van de natriumklaring en de calciumklaring wordt volgens Massry e.a. (1968) duidelijker onder invloed van parathyreoïd hormoon (PTH). Ten aanzien van de invloed van thiaziden en chloorthalidon op de calciurie toonden Suki e.a. in 1967 aan dat ook deze

diuretica aanleiding geven tot een **vermindering** van het volume van de **extracellulaire vloeistof (ECV)**, en dat zij tegelijkertijd indirect de terugresorptie van natrium en diensgevolg van calcium doen toenemen in dat deel van de niertubulus dat niet rechtstreeks aan de inwerking van dit type diureticum blootstaat.

Brickman e.a. (1971, 1972) menen aangetoond te hebben dat behalve de verkleining van de extracellulaire ruimte ook de **aanwezigheid van bijschildklierhormoon noodzakelijk** is voor de daling van de calciumuitscheiding in de urine onder invloed van thiaziden.

Bovendien zagen zij een stijging optreden van de fosfaatuitscheiding in de urine als gevolg van de toediening van thiaziden die zij meenden te kunnen verklaren door een potentiëring van de werking van PTH op het nefron (welk mechanisme men overigens ook aansprakelijk zou kunnen stellen voor de daling van de calciurie (Parfitt, 1969). Een dergelijke potentiërende werking zou uitgeoefend kunnen worden via het 3',5'-cAMP. Senft e.a. (1968) vonden in dierexperimenten een remming van fosfodiësterase in de niertubuluscellen onder invloed van thiaziden en chloorthalidon. Dit kwam tot uiting in een sterkere stijging van de concentratie van cAMP in de niertubuluscellen na toediening van vasopressine bij dieren die voorbehandeld waren met thiaziden, dan bij controles. Deze resultaten laten zich goed rijmen met het paradoxaal antidiuretisch effect van thiazidediuretica bij de behandeling van diabetes insipidus. Theoretisch zou een remming van de activiteit van fosfodiësterase een buiten proportie verhoogde concentratie van cAMP in de niertubuluscellen teweeg kunnen brengen na inwerking van PTH op de membraanreceptoren van deze cellen.

De mogelijkheid blijft nog open dat thiaziden het calcium en magnesium metabolisme buiten de nier om beïnvloeden (Koppel e.a., 1970). Deze auteurs vonden een verhoging van het calciumgehalte in het serum als gevolg van toediening van thiaziden bij 14 patienten zonder functionerende nieren, die behandeld werden met haemodialyse. Zij verklaarden deze stijging van het calciumgehalte in het bloed door een **potentiëring van de werking van PTH op het bot**. Een vermindering van de calciurie kon hier uiteraard niet in het spel zijn en een stimulering van de reeds hyperplastische bijschildklieren leek hen minder waarschijnlijk. Zoals in hoofdstuk 3 reeds is vermeld, is het bekend dat thiaziden en chloorthalidon een hypercalcaemie kunnen induceren bij patienten met een normocalcaemische hyperpara-

thyreoidie c.q. de hypercalciaemie van hyperparathyreoidie sterk kunnen doen toenemen. Het is de vraag of deze hypercalciaemie ontstaat door potentiëring van de werking van PTH op het bot en op de nier, waarbij de hyperfunctionerende bijschildklieren uiteraard onvoldoende "terugkoppelen" op de stijging van het calciumgehalte in het bloed. Het feit dat ook bij andere potentiële oorzaken voor hypercalciaemie, zoals toediening van vitamine D, door thiaziden een hypercalciaemie kan worden geprovoceerd (Parfitt 1969, 1972), pleit ons inziens enigermate tegen laatstgenoemde suggestie. Een andere mogelijkheid is, dat de **thiaziden zelf een stimulerende invloed uitoefenen op de reeds hyperfunctionerende bijschildklieren**. De bevindingen en meningen hierover lopen zeer uiteen. Zo zagen Pickleman e.a. (1969) bij experimenten met honden dat thiazide een hyperplasie van de bijschildklieren veroorzaakte, die aanleiding gaf tot hypercalciaemie, terwijl Paloyan e.a. (1969) bij 6 patienten van een groep patienten die wegens hypertensie gedurende 2 tot 8 jaar thiaziden toegediend kregen en van wie het aantal niet vermeld werd, een hyperparathyreoidie vonden. Bij 4 van de 6 patienten werd bij operatie een vergroting van één van de bijschildklieren gevonden, terwijl 2 patienten een hyperplasie van meer bijschildklieren vertoonden. Balizet (1973) maakte melding van recidiverende bijschildklieradenomen bij een 55 jarige man die gedurende 9 jaar een thiazide-diureticum kreeg toegediend wegens hypertensie. Daarentegen vonden Stote e.a. (1972) geen verandering van het gehalte immunoreactief parathyreoidhormoon (iPTH) in het bloed optreden als gevolg van toediening van thiazide, terwijl Coe e.a. (1973) bij 11 van de 12 daarop onderzochte patienten met IHC onder invloed van langdurig gebruik van thiazide juist een daling van het tevoren verhoogde gehalte iPTH vonden.

Thiaziden en chloorthalidon bewerkstelligen een **verschuiving in het zuur-base evenwicht** in de richting van extracellulaire alkalose en het is denkbaar dat deze verschuiving een daling van de calciumuitscheiding in de urine induceert. Het is bekend (Zucker 1921, Shohl en Sato 1923, en Albright en Reifenshtein 1948) dat acidose een verhoging van de uitscheiding van calcium en fosfor in de urine veroorzaakt. Deze toename van de uitscheiding van calcium in de urine is volgens Reidenberg e.a. (1968) niet afhankelijk van de aanwezigheid van PTH. Omgekeerd is het wel zo dat de mobilisering van calcium onder invloed van PTH gepotentieerd wordt door inductie

van een metabole acidose zoals Barzel in 1975 bij ratten aantoonde. Waarschijnlijk wordt de resorptie van bot tengevolge van PTH versterkt bij daling van de pH in de extracellulaire vloeistof (Raisz, 1970). Volgens Irving en Chute (1932), Logan (1935) en Albright en Reifstein (1948) is dit extra calcium afkomstig uit het skelet. De geïnduceerde verhoogde botresorptie draagt bij tot een buffering van de in de circulatie toegenomen concentratie H^+ ionen. Reidenberg e.a. (1966) induceerden bij adipeuze vrouwen een metabole acidose door een sterke calorierestrictie. Tijdens de acidose was er een negatieve calciumbalans van 156 mg per dag, terwijl het dagelijks netto verlies aan calcium tot 51 mg kon worden teruggebracht door toediening van natriumbicarbonaat. Ook zij meenden dat de toename van de uitscheiding van calcium in de urine tijdens acidose het gevolg is van een verhoging van de botresorptie.

Daarentegen meenden Lemann e.a. (1967) dat de toename van de excretie van calcium in de urine bij acidose primair een gevolg is van de daling van de tubulaire terugresorptie van calcium.

Eerder hadden Zucker (1921) en Shohl en Sato (1923) reeds aangetoond dat het optreden van alkalose een daling van de uitscheiding van calcium en fosfor in de urine veroorzaakt. Martin en Jones (1961) zagen bij 6 gezonde vrijwilligers de uitscheiding van magnesium, calcium en fosfor in de urine significant toenemen na toediening van ammoniumchloride, terwijl na toediening van natriumbicarbonaat alleen de uitscheiding van calcium belangrijk afnam. Ook Nassim en Higgins (1965) zagen bij 6 patienten met hypercalciurie (4 als gevolg van IHC, 1 als gevolg van primaire hyperparathyreoidie, 1 als gevolg van sarcoidose) een duidelijke daling van de calciumuitscheiding in de urine na toediening van 10 g $NaHCO_3$ dagelijks. Het lijkt derhalve mogelijk dat de metabole alkalose die het gevolg is van toediening van thiaziden en chloorthalidon (zie hoofdstuk 3, 1A), een belangrijke faktor is bij de daling van de calciumuitscheiding in de urine onder invloed van deze diuretica.

Costanzo en Weiner (1974) meenden dat de concentratie van het thiazide in de urine van essentieel belang is voor de daling van de calciurie. Zij kwamen tot deze konklusie na unilaterale nierperfusies in situ bij honden met oplossingen van chloorthiazide van verschillende concentratie. PTH zou dan in zoverre van invloed zijn, dat dit hormoon de secretie van chloorthiazide door de niertubuluscellen in positieve

zin beïnvloedt. Als bij honden die een thyreo-parathyreoïdectomie ondergaan hadden, de concentratie chloorthiazide in de urine gelijk werd gemaakt aan die bij controle dieren (door gebruik van een grotere concentratie van het diureticum in de perfusie vloeistof bij de geopereerde dieren) dan zagen zij ook bij de geopereerde honden een daling van de calciurie optreden in de geperfundeerde nier. Deze onderzoekers kwamen tot de volgende konklusies: a) chloorthiazide oefent een directe PTH-achtige werking op de niertubuluscellen uit, die leidt tot een toename van de uitscheiding van natrium en een daling van de uitscheiding van calcium. b) hiervoor is een bepaalde kritische concentratie van chloorthiazide in de urine noodzakelijk. c) PTH oefent alleen invloed uit in zoverre het de secretie van chloorthiazide door de niertubuluscellen bevordert. d) het is niet waarschijnlijk dat deze werking van chloorthiazide via cAMP verloopt. Er trad althans geen stijging van de uitscheiding van cAMP in de urine op aan de geperfundeerde zijde. e) een vermindering van het volume van de extracellulaire vloeistof is geen noodzakelijke voorwaarde voor de verlaging van de calciurie: alleen in de geperfundeerde nier trad een daling van de calciurie op. Ten aanzien van de onder c) genoemde konklusie verdient het onderzoek van Kessler e.a. (1959) en van Garcia en Yendt (1970) vermelding, dat aantoonde dat probenecid de secretie van thiaziden in de niertubulus verhindert, terwijl dit farmakon eveneens het hypocalciurische effect van thiaziden tegenwerkt.

Tenslotte blijft de mogelijkheid nog open dat thiaziden de intestinale resorptie van calcium rechtstreeks beïnvloeden. Hierop zal in hoofdstuk 5 nader worden ingegaan.

B. Vraagstellingen van de balans- en andere korte termijnonderzoeken.

Om na te gaan via welke mechanismen thiazide invloed uitoefent op de calciumuitscheiding in de urine hebben wij bij 6 personen balansstudies gedaan. De vraagstellingen hierbij waren de volgende:

- a) Is de depletie van natrium die door thiaziden geïnduceerd wordt, de enige oorzaak van de vermindering van de calciurie? Doet repletie van natrium de afname van de calciumexcretie in de urine geheel of gedeeltelijk teniet onder voortzetting van de toediening van het thiazide?

- b) Is verschuiving van het zuur-base evenwicht in de richting van extracellulaire alkalose essentieel voor het effect van dit diureticum op de calciurie? In concreto: corrigeert tijdens de toediening van hydrochloorthiazide suppletie van natrium in de vorm van natriumchloride de verminderde calciurie in sterker mate dan suppletie van natrium in de vorm van natriumbicarbonaat?
- c) Is de aanwezigheid van PTH noodzakelijk voor het optreden van een daling van de calciurie?
- d) Veranderen de spiegels van PTH in het plasma tijdens toediening van hydrochloorthiazide?
- e) Gaat hydrochloorthiazide de werking van PTH op het bot tegen door de inductie van extracellulaire alkalose en treedt o.i.v. hydrochloorthiazide op korte termijn een daling van de uitscheiding van hydroxyproline in de urine op?

C. Patienten c.q. controle-personen en methoden.

De balansstudies werden uitgevoerd bij 6 personen namelijk 1 patient met chirurgisch bewezen primaire hyperparathyreoidie (PHP), 2 patienten met IHC, 1 patient met hypoparathyreoidie ontstaan na strumectomie en 2 gezonde personen.

De duur van het balansonderzoek bedroeg bij 3 patienten en de 2 gezonde individuen 31 tot 34 dagen en bij de patient met hypoparathyreoidie 24 dagen. Het dieet dat gedurende de balansperioden gegeven werd, kwam voor wat betreft het gehalte aan calcium en fosfor en het aantal calorieën zo goed mogelijk overeen met het anamnestic dieet. Alle voedsel was van éénzelfde partij afkomstig. Het werd in één zitting bereid, door weging in gelijke dagporties verdeeld en bij -20°C bewaard. Door middel van chemische analyse van twee of meer dagporties werd de dagelijkse opname van calcium en fosfor bepaald.

De patienten met IHC en de patient met PHP kregen gedurende de gehele balansstudie een zuivelvrij dieet toegediend. Deze patienten hadden tevoren gedurende meer dan 6 maanden reeds een zuivelvrij dieet gebruikt, terwijl de twee gezonde personen en de patient met hypoparathyreoidie vóór noch tijdens het balansonderzoek dieetbeperkingen hadden. De patient met PHP was aanvankelijk beschouwd te lijden aan IHC, doch tijdens behandeling met chloorthalidon in een dosering van drie maal per week 100 mg gedurende 1 jaar ontstond er een persisterende hypercalcaemie. Deze therapie

was 2 maanden voor het balansonderzoek gestaakt. Verder gebruikte geen van de patienten met IHC of van de gezonde personen voor het onderzoek geneesmiddelen, terwijl de patient met hypoparathyreoïdie calcium en dihydral gebruikte vóór het onderzoek en alleen dihydral (in een dosering van 0.6 mg per dag) tijdens het onderzoek.

De verschillende perioden in het balansonderzoek (van 3 tot 6 dagen) werden gemarkeerd met behulp van karmijnrood dat aan het begin van elke balansdeelperiode en aan het begin van de uitloopperiode werd toegediend, om een juiste verzameling van de faeces voor de verschillende perioden te verkrijgen (Reifenstein e.a., 1945).

Ter correctie van onvolkomenheden bij de faecesverzameling maakten we gebruik van polyethyleenglycol (PEG 4000) in een dosering van 3 x 400 mg per dag. Deze stof wordt niet geresorbeerd of afgebroken in het maagdarmkanaal en is gemakkelijk in water te suspenderen. Na toediening van PEG kan meer dan 90% in de faeces teruggevonden worden (Sperber en Ekman, 1953). De PEG werd in de faeces bepaald volgens Hydén (1955), waarbij gebruik gemaakt wordt van een turbidimetrische methode. De totale hoeveelheid calcium en fosfor in de betreffende faecesporties werd per periode gecorrigeerd door omrekening op een faecale PEG-uitscheiding van 100%. De totale hoeveelheid faeces van een periode, gescheiden op geleide van de karmijnrood-passage, werd afgewogen en aangevuld met 50 ml gedistilleerd en gedeïoniseerd water. Hierna werden de faeces gehomogeniseerd. Uit het homogenaat werden twee monsters genomen en met salpeterzuur en perchloorzuur gedestruëerd. In het destruaat werd het calciumgehalte complexometrisch bepaald en het fosforgehalte met de autoanalyzer volgens Hurst (1964). Het calcium- en fosforgehalte van het dieet werd op dezelfde wijze bepaald als die van de faeces. Voor het calcium- en fosforgehalte van de urine werden dezelfde bepalingsmethoden gebruikt, terwijl het natrium- en kaliumgehalte vlamfotometrisch werden gemeten.

Aan de hand van de kreatinine uitscheiding (bepaald volgens Jaffé) werd nagegaan of de urineverzamelingen korrekt waren. Het calciumgehalte in het bloed werd bepaald met de autoanalyzer (Gitelman, 1967). De pH van het arteriële bloed werd bepaald volgens Astrup.

In de balansstudies 1 t/m 5 werd eerst een belangrijke natriumdepletie geïnduceerd door het gebruik van een natriumarm dieet (16 mmol per dag) te combineren met de toediening van hydrochloorthiazide in een dosering van drie maal daags 50 mg. Repletie van

natrium werd verkregen met een orale intake van 136 mmol natrium in de vorm van NaCl tesamen met een intraveneuze toediening van 177 mmol natrium per dag in de vorm van een 1.03% NaCl oplossing, respektievelijk een 1.50% NaHCO₃ oplossing steeds gedurende 5 dagen onder voortzetting van hydrochloorthiazide. Deze NaCl- en NaHCO₃ infusies werden in elke studie in afzonderlijke balansperiodes gegeven. De graad van het natriumtekort of het natriumoverschot werd beoordeeld aan de hand van een cumulatieve natriumbalans en het lichaamsgewicht. In de verschillende balansperiodes werden bovendien de hydroxyproline uitscheiding in de urine volgens Blumenkrantz en Asboe-Hansen (1973) en het immunoreactieve PTH in het serum (Lequin e.a., 1970, gewijzigd volgens Hackeng, 1975) bepaald.

Bij de patiente met hypoparathyreoidie (tabel 4-VI) werd alleen het effect van toediening van chloorthalidon (100 mg per dag gedurende 6 dagen) op de calciurie bestudeerd.

D. Foutenbronnen bij het balansonderzoek.

Zoals Isaksson en Sjögren in 1967 beschreven zijn er drie foutenbronnen van speciaal belang bij Ca- en P-balanstudies, namelijk

- a) de variatie van het calcium- en fosforgehalte van het dieet ondanks een constant menu
- b) de moeilijkheid waarmee de noodzakelijke afbakening van de faecesverzameling per balansdeelperiode gepaard kan gaan en
- c) het verlies van calcium anders dan via de urine en via de faeces voornamelijk via de huid (Isaksson e.a., 1967).

Ad b) De afzonderlijke perioden kunnen gemarkeerd worden door toediening van karmijnrood aan het begin van elke periode en aan het begin van de uitlooperperiode. Het blijft dan nog de vraag of deze markering een voldoende scheiding waarborgt van de verschillende perioden (Lutwak en Burton, 1964). Als men de verschillende perioden merkt met karmijnrood en als men aanneemt dat in de verschillende perioden alle faeces volledig verzameld zijn, dan kunnen desondanks grote schommelingen ontstaan in de uitscheiding van met name calcium en fosfor. Deze fluctuaties kunnen worden gekorrigeerd door de faeces continue met polyaethyleenglycol (PEG) te merken en voor verlies van PEG te corrigeren (Sperber en Ekman, 1953 en Hydén, 1955). De variatiecoëfficiënt berekend uit 30 duplo-

bepalingen is volgens Hydén (1955) 0.7% bij gebruikmaking van de turbidimetrische methode.

Behalve met deze onvolkomenheden moeten we nog rekening houden met de foutenmarge van de bepalingsmethode van calcium en fosfor in dieet, faeces en urine. Als we de reproduceerbaarheid van de bepaling uitdrukken als relatieve standaardafwijking (SD in %), dan vinden we wat betreft de voedingsanalyse van de verschillende dag-monster van eenzelfde dieet voor calcium een SD van 5.1%. ("Degree of Freedom" $DF = 20$) en voor fosfor een SD van 4.0% ($DF = 16$). De reproduceerbaarheid van de calciumbepaling van elke faecesportie (2 destruat) uitgedrukt als relatieve standaardafwijking (SD in %) bedraagt 4.9% ($DF = 24$) en die voor fosfor 4.6% ($DF = 24$), terwijl de SD binnen dezelfde urineporties (duplobepalingen) voor wat de bepaling van calcium betreft 0.5% ($DF = 10$) is en voor de fosforbepaling 2.6% ($DF = 31$).

E. Resultaten

Bij proefpersoon 1 (T.H., m, 31 jaar) werd de balansstudie aangevangen met een zoutloos dieet, zodat we nog een aparte periode hebben ingelast, 2 maanden na het beëindigen van de balansstudie, om de excretie van calcium in de urine te kunnen beoordelen bij een normaal Na-bevattend dieet, echter met dezelfde Ca- en P-inname als gedurende het belansonderzoek (zie tabel 4-I en fig. 4-1 en tabel 4-IX A en B in de appendix). Deze periode van 5 dagen werd in de berekeningen als controle gebruikt. Tijdens de eerste depletieperiode (periode II) werd een duidelijk negatieve cumulatieve Na-balans geïnduceerd en daalde de gemiddelde dagelijkse calciurie (UV_{Ca}) met 48% en als de eerste dag van deze periode niet in rekening wordt gebracht, met 60%. Dit laatste lijkt gerechtvaardigd, omdat de sterke natriurese van deze dag vaak gepaard gaat met een kortdurende toename van de calciumuitscheiding in de urine.

Van het quotiënt UV_{Ca}/GFR blijkt de daling in deze periode voor deze grootte (steeds berekend vanaf de derde dag van toediening van hydrochloorthiazide) gemiddeld 51.0% te bedragen (zie tabel 4-VII).

Tijdens repletie van Na met 136 mmol NaCl per os en 177 mmol NaCl i.v. bleek de gemiddelde UV_{Ca} met 54% en de UV_{Ca}/GFR met 50.0% onder de uitgangswaarde te blijven. In de tweede depletiepe-

Tabel 4-I (Calcium balans)

T.H., m, 31 jaar, Controle

| Periode | Mutaties | Gemiddelde intake van Ca mg/dag | Gemiddelde gecorrigeerde excretie van Ca in de fae- ces mg/dag | Gemiddelde UV _{Ca} mg/dag | Ca balans mg/dag |
|---------------|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------|
| A 5 dgn | controle | | | 145 | |
| I 5 dgn | zoutloos dieet | 848 | 895* | 109 | -156* |
| II 4 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 848 | 578* | 75 (58) | +195* |
| III 5 dgn | 150mg dichlotride + Na-repl. (NaCl-I.V.) | 848 | 872* | 66 | - 90* |
| IV 4 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 848 | 857* | 43 | - 52* |
| VI 4 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 848 | 802 | 109 (81) | - 63 |
| VII 5 dgn | 150mg dichlotride + Na-repl. (NaHCO ₃ -I.V.) | 848 | 725 | 68 | + 55 |
| VIII 4 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 848 | 732 | 47 | + 69 |

De tussen haakjes geplaatste cijfers geven het gemiddelde van de UV_{Ca} in mg/dag aan, bij weglating van de eerste dag van dichlotride-toediening.

* niet gecorrigeerd met P.E.G.

riode (periode VI) nam de calciurie af tot 109 mg per 24 uur resp. tot 81 mg per 24 uur, als de eerste dag van deze periode niet in rekening werd gebracht (een afname van 25% resp. 44% ten opzichte van de genoemde controleperiode). De UV_{Ca}/GFR nam eveneens af met 44.1%. De cumulatieve Na-balans werd in deze periode nog juist niet negatief.

Tijdens de repletieperiode hierop volgend (periode VII) werd dagelijks 136 mmol Na als NaCl per os en 177 mmol Na als $NaHCO_3$ I.V. toegediend.

Hierbij bleek de UV_{Ca} met 16% en de UV_{Ca}/GFR met 2.6% te zijn afgenomen ten opzichte van de voorafgaande tweede depletieperiode.

De pH in het arteriële bloed daalde als gevolg van de NaCl-infusie van 7.53 naar 7.47, terwijl na de $NaHCO_3$ -infusie de pH toenam van 7.52 tot 7.55, beide bepaald op de eerste infusiedag.

Bij proefpersoon 2 (C.V., m, 20 jaar) werd een bijna identieke balansstudie verricht (zie tabel 4-II en fig. 4-2 en tabel 4-X A en B in de appendix).

Tijdens de eerste depletieperiode (II) werd de cumulatieve Na-balans negatief en nam de calciurie af van 198 tot 89 en bij uitsluiting van de eerste dag tot 67 mg per dag (−55% resp. −66%).

De UV_{Ca}/GFR daalde in deze periode met 63.2%. Tijdens repletie van Na in de vorm van NaCl (III) werd de cumulatieve Na-balans sterk positief en nam de calciurie toe tot 169 mg per dag, dit is slechts 15% onder de uitgangswaarde terwijl de UV_{Ca}/GFR zelfs een waarde bereikte, gelijk aan die in de controleperiode.

In de tweede depletieperiode (VI) werd de cumulatieve Na-balans minder negatief dan in de eerste depletieperiode en daalde de UV_{Ca} tot 176 resp. (onder uitsluiting van de eerste dag) 127 mg per dag. (−11% resp. −36%), terwijl de UV_{Ca}/GFR afnam met 41.4% ten opzichte van de controleperiode aan het begin van de studie. Tijdens de tweede repletie periode (onder meer $NaHCO_3$) werd de cumulatieve Na-balans wederom sterk positief, hetgeen echter nauwelijk aanleiding gaf tot een toename van UV_{Ca}/GFR . Deze grootheden bleven 27 resp. 33.3% onder de uitgangswaarde. De arteriële pH, nu gemeten op de vijfde infusiedag, daalde met de NaCl-infusie van 7.45 naar 7.43 en steeg met de $NaHCO_3$ -infusie van 7.45 tot 7.48.

Tabel 4-II (Calciumbalans)

C.V., m, 20 jaar, Controle

| Periode | Mutaties | Gemiddelde intake van Ca mg/dag | Gemiddelde gecorrigeerde excretie van Ca in de fae- ces mg/dag | Gemiddelde UV _{Ca} mg/dag | Ca balans mg/dag |
|---------------|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------|
| I 5 dgn | controle | 752 | 581 | 198 | - 27 |
| II 5 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 752 | 560 | 89 (67) | +103 |
| III 5 dgn | 150mg dichlotride + Na-repl. (NaCl-I.V.) | 752 | 511 | 169 | + 72 |
| IV 3 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 752 | 541 | 109 | +102 |
| VI 5 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 752 | 540 | 176 (127) | + 36 |
| VII 5 dgn | 150mg dichlotride + Na-repl. (NaHCO ₃ -I.V.) | 752 | 596 | 144 | + 12 |
| VIII 3 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 752 | 473 | 140 | +139 |

De tussen haakjes geplaatste cijfers geven het gemiddelde van de UV_{Ca} in mg/dag aan, bij weglating van de eerste dag van dichlotride-toediening.

De derde onderzochte persoon (M.V., m, 57 jaar) is een patient, die lijdt aan nefrolithiasis op basis van IHC (zie tabel 4-III en fig. 4-3 en tabel 4-XI A en B in de appendix).

Gedurende de eerste depletieperiode (II) nam de UV_{Ca} af van 204 mg per dag in de controleperiode tot 135 resp. (onder uitsluiting van de eerste dag) 101 mg per dag, dit is een percentuele daling van 34 resp. 50.

Tabel 4-III (Calciumbalans)

M.V., m, 57 jaar, I.H.C.

| Periode | Mutaties | Gemiddelde intake van Ca mg/dag | Gemiddelde gecorrigeerde excretie van Ca in de fae- ces mg/dag | gemiddelde UV_{Ca} mg/dag | Ca balans mg/dag |
|---------------|--|---------------------------------------|--|--------------------------------|---------------------|
| I 5 dgn | controle (zuivelvrij dieet) | 349 | 211 | 204 | -66 |
| II 5 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 349 | 281 | 135 (101) | -67 |
| III 5 dgn | 150mg dichlotride + Na-repl. (NaCl-I.V.) | 349 | 138 | 151 | +60 |
| IV 3 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 349 | 323 | 89 | -63 |
| VI 5 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 349 | 257 | 172 (142) | -80 |
| VII 5 dgn | 150mg dichlotride + Na-repl. (NaHCO ₃ -I.V.) | 349 | 289 | 138 | -78 |
| VIII 3 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 349 | 292 | 98 | -41 |

De tussen haakjes geplaatste cijfers geven het gemiddelde van de UV_{Ca} in mg/dag aan, bij weglating van de eerste dag van dichlotride-toediening.

De UV_{Ca}/GFR (tabel 4-VII) daalde met 49.6% ten opzichte van de uitgangswaarde in de controleperiode. De cumulatieve Na-balans bleek in deze periode sterk negatief (−260 mmol). Tijdens de hieropvolgende repletieperiode (III) nam de UV_{Ca} wel toe maar bleef 26% onder de uitgangswaarde. De UV_{Ca}/GFR was 37.2% lager dan die in de controleperiode. In de tweede depletieperiode (VI), waarin de cumulatieve Na-balans niet negatief werd, daalde de UV_{Ca} met 16% resp. 30%, terwijl de UV_{Ca}/GFR afnam met 30.3% ten opzichte van de controleperiode aan het begin van de studie. Bij infusie van $NaHCO_3$ in de gebruikelijke hoeveelheid (periode VII) zagen we dat de UV_{Ca} nagenoeg hetzelfde bleef als in de vier voorafgaande dagen, terwijl de UV_{Ca}/GFR zelfs lager was dan in de voorafgaande depletieperiode (−37.2% ten opzichte van de controleperiode aan het begin van de studie).

De arteriële pH, bepaald op de derde infusiedag, onderging nauwelijks enige verandering (7.43 resp. 7.42) na infusie met NaCl en steeg van 7.43 tot 7.47 na de $NaHCO_3$ -infusie.

De volgende patient, 4 (J.B., m, 62 jaar) lijdt eveneens aan nefrolithiasis op basis van IHC (zie tabel 4-IV en fig. 4-4 en tabel 4-XII A en B in de appendix).

Bij poliklinisch onderzoek bleek de UV_{Ca} bij normaal Ca-houdend dieet gemiddeld 458 mg per dag te bedragen en bij zuivelvrij dieet 208 mg per dag.

Gedurende opname op de balansafdeling was de Ca-excretie bij een inname van calcium van 484 mg per dag gemiddeld 140 mg per 24 uur.

Tijdens de eerste depletieperiode (II) werd de cumulatieve Na-balans 50 mmol negatief en daalde de UV_{Ca} tot 89 resp. (onder uitsluiting van de eerste dag) tot 77 mg per dag (−36% resp. −45%) en nam de UV_{Ca}/GFR met 52.0% af ten opzichte van de controleperiode. Gedurende de repletie van Na in de vorm van NaCl (periode III) werd de cumulatieve Na-balans sterk positief en nam de UV_{Ca} toe tot 29% onder de uitgangswaarde. De UV_{Ca}/GFR steeg tot 28.4% onder de uitgangswaarde.

Tijdens de tweede depletieperiode (VI) bleef, in tegenstelling tot in de eerste depletieperiode, de cumulatieve Na-balans duidelijk positief. Desondanks nam de calciurie in deze periode af tot 74 resp. 60 mg per dag (−47% resp. −57%) en kwam de UV_{Ca}/GFR op 56.9% onder de uitgangswaarde.

Tabel 4-IV (Calciumbalans)

J.B., m, 62 jaar, I.H.C.

| Periode | Mutaties | Gemiddelde intake van Ca mg/dag | Gemiddelde gecorrigeerde excretie van Ca in de fae- ces mg/dag | Gemiddelde UV _{Ca} mg/dag | Ca balans mg/dag |
|---------------|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------|
| I 4 dgn | controle (zuivelvrij dieet) | 484 | 205 | 156 | +123 |
| I 4 dgn | controle (zuivelvrij dieet) | 484 | 278 | 124 | + 82 |
| II 4 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 484 | 295 | 89 (77) | +106 |
| III 5 dgn | 150mg dichlotride + Na-repl. (NaCl-I.V.) | 484 | 274 | 99 | +111 |
| IV 3 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 484 | 137 | 74 | +273 |
| VI 5 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 484 | 314 | 74 (60) | + 96 |
| VII 5 dgn | 150mg dichlotride + Na-repl. (NaHCO ₃ -I.V.) | 345 | 187 | 77 | + 81 |
| VIII 3 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 345 | 326 | 59 | - 40 |

De tussen haakjes geplaatste cijfers geven het gemiddelde van de UV_{Ca} in mg/dag aan, bij weglating van de eerste dag van dichlotride-toediening.

Tijdens de hieropvolgende repletieperiode (VII) is noodgedwongen de Ca- en P-inname verlaagd van 484 mg tevoren tot 345 mg per dag in de laatste twee balansperioden. Vergelijken we de UV_{Ca} van de laatste vier dagen van de tweede depletieperiode (Ca-inname van

484 mg per dag) met die van de laatste balansperiode, dan blijkt deze laatste niet veranderd te zijn ondanks de afname van het Ca-gehalte in het dieet. De UV_{Ca} en de UV_{Ca}/GFR namen tijdens de tweede repletie wel toe maar lagen nog 45 resp. 49.0% onder de uitgangswaarde.

De arteriële pH, bepaald op de eerste infusiedagen, bleef na de NaCl-infusie gelijk (7.43), terwijl zij na de $NaHCO_3$ -infusie toenam van 7.46 tot 7.50.

De vijfde onderzochte persoon (P.S., m, 24 jaar) leed aan een (naderhand chirurgisch bewezen) primaire hyperparathyreoidie.

Tijdens de eerste depletieperiode (II) zagen we een daling van de UV_{Ca} optreden van 218 tot 127 resp. (onder uitsluiting van de eerste dag) 104 mg per dag (—42% resp. —52%). De UV_{Ca}/GFR daalde met 44.9% van de uitgangswaarde (zie fig. 4-5, tabel 4-V en tabel 4-XIII A en B in de appendix). De cumulatieve Na-balans werd in deze periode sterk negatief (tot —300 mmol). Bij repletie van Na in de vorm van NaCl (III) werd de cumulatieve Na-balans weer duidelijk positief en nam de calciurie toe tot 28% onder de uitgangswaarde. Voor de UV_{Ca}/GFR bedroeg dit percentage 17.3%. In de tweede depletieperiode (VI) daalde de UV_{Ca} tot 150 resp. 131 mg per dag (—31% resp. —40%) ondanks het feit dat de cumulatieve Na-balans in deze periode positief bleef. De UV_{Ca}/GFR kwam op 25.2% beneden de uitgangswaarde.

Bij de tweede repletie namen de UV_{Ca} en de UV_{Ca}/GFR nauwelijks toe, zodat zij 35 resp. 22.1% onder de uitgangswaarden bleven. De arteriële pH, bepaald op de derde infusiedag van beide repletieperioden, daalde na het NaCl-infuus van 7.53 tot 7.47 en veranderde nauwelijks na het $NaHCO_3$ -infuus (7.54 resp. 7.55).

Een patiënte met hypoparathyreoidie, (tabel 4-VI en fig. 4-6 en tabel 4-XIV A en B in de appendix), ontstaan na strumectomie, (H.D., v, 43 jaar) had in de controleperiode een gemiddelde excretie van calcium in de 24-uurs urine van 319 mg.

Gedurende toediening van 100 mg chloorthalidon per dag gedurende 6 dagen kwam de uitscheiding van calcium op gemiddeld 306 mg per dag en, als we de eerste dag van chloorthalidontoediening niet in rekening brengen, op 292 mg (—4% resp. —8%).

Tabel 4-V (Calciumbalans)

P.S., m, 24 jaar, P.H.P.

| Periode | Mutaties | Gemiddelde intake van Ca mg/dag | Gemiddelde gecorrigeerde excretie van Ca in de fae- ces mg/dag | Gemiddelde UV _{Ca} mg/dag | Ca balans mg/dag |
|---------------|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------|
| I 5 dgn | controle (zuivelvrij dieet) | 364 | 201 | 218 | -55 |
| II 5 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 364 | 177 | 127 (104) | +60 |
| III 5 dgn | 150mg dichlotride + Na-repl. (NaCl-I.V.) | 364 | 190 | 157 | +17 |
| IV 3 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 364 | 193 | 111 | +60 |
| VI 5 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 364 | 265 | 150 (131) | -51 |
| VII 5 dgn | 150mg dichlotride + Na-repl. (NaCHO ₃ -I.V.) | 364 | 225 | 142 | - 3 |
| VIII 3 dgn | zoutloos dieet +150mg dichlotride/d. | 364 | 300 | 106 | -42 |

De tussen haakjes geplaatste cijfers geven het gemiddelde van de UV_{Ca} in mg/dag aan, bij weglating van de eerste dag van dichlotride-toediening.

We kunnen onze bevindingen tijdens de beschreven balansstudies aldus samenvatten:

1. In beide perioden, waarin een natriumdepletie verkregen wordt door het geven van een zoutloos dieet (16 mmol natrium per dag) en van 150 mg hydrochloorthiazide per dag, zien we een daling

Tabel 4-VI (Calciumbalans)

H.D., v, 43 jaar, Hypoparathyreoidie

| Periode | Mutaties | Gemiddelde intake van Ca mg/dag | Gemiddelde gecorrigeerde excretie van Ca in de fae- ces mg/dag | Gemiddelde UV _{Ca} mg/dag | Ca balans mg/dag |
|--------------|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------|
| I 6 dgn | controle 0.6mg dihydral/d. | 1189 | 867 | 319 | + 3 |
| II 6 dgn | controle 0.6mg dihydral/d. | 1189 | 787 | 319 | + 83 |
| III 6 dgn | 100mg chloorthali- don/d. +0.6 mg dihydral/d. | 1189 | 624 | 306 (292) | +259 |
| IV 6 dgn | controle 0.6mg dihydral/d. | 1189 | 686 | 285 | +218 |

De tussen haakjes geplaatste cijfers geven het gemiddelde van de UV_{Ca} in mg/dag aan, bij weglating van de eerste dag van dichlotride-toediening.

van de calciurie optreden ten opzichte van de eerste controleperiode. Korrigeren we de uitscheiding van calcium in de urine (UV_{Ca}) voor verandering in de GFR, berekend als de endogene kreatinineklaring, dan is deze daling gemiddeld 0.55 μ g per ml voor de eerste depletieperiode (met een variatie van 0.35 tot 0.72 μ g per ml) resp. 0.40 μ g per ml voor de tweede depletieperiode. (0.30 tot 0.58 μ g per ml). Percentueel uitgedrukt is de daling van de UV_{Ca}/GFR 52.0 resp. 39.6 (zie tabel 4-VII).

Het onderling verschil van de UV_{Ca}/GFR tussen de beide depletieperioden is niet significant.

- Indien we, bij kontinuering van de toediening van hydrochloorthiazide, natrium in die mate substitueren in de vorm van NaCl (136 mmol per dag oraal en 177 mmol per dag parenteraal), dat

Combinatietabel 4-VII

UV_{Ca}/GFR $\mu\text{g/ml}$

| Patient | Controle periode, I (gem. waarde) | 1e Depletie periode, II (gem. waarde) | % verandering t.o.v. controle- periode | Repletieperiode NaCl, III (gem. waarde) | % verandering t.o.v. controle periode | % verandering t.o.v. 1e depletie- periode | 2e Depletie periode, VI (gem. waarde) | % verandering t.o.v. controle- periode | Repletieperiode NaHCO ₃ , VII (gem. waarde) | % verandering t.o.v. controle- periode | % verandering t.o.v. 2e depletie- periode |
|-------------------------|---|---|--|---|---|---|---|--|--|--|---|
| 1 T.H. (controle) | 0.68 | 0.33 | -51.0% | 0.34 | -50.0% | + 3.0% | 0.38 | -44.1% | 0.37 | -45.6% | - 2.6% |
| 2 C.V. (controle) | 0.87 | 0.32 | -63.2% | 0.88 | + 1.2% | +175.0% | 0.51 | -41.4% | 0.58 | -33.3% | +13.7% |
| 3 M.V. (I.H.C.) | 1.45 | 0.73 | -49.6% | 0.91 | -37.2% | + 24.6% | 1.01 | -30.3% | 0.91 | -37.2% | - 9.9% |
| 4 J.B. (I.H.C.) | 1.02 | 0.49 | -52.0% | 0.72 | -29.4% | + 46.9% | 0.44 | -56.9% | 0.52 | -49.0% | +18.2% |
| 5 P.S. (P.H.P.) | 1.27 | 0.70 | -44.9% | 1.05 | -17.3% | + 50.0% | 0.95 | -25.2% | 0.99 | -22.1% | + 4.2% |

De gemiddelde waarden voor UV_{Ca}/GFR zijn voor wat betreft de depletieperioden berekend op of vanaf de derde dag van toediening van hydrochloorthiazide.

I - II: significante daling $p < 0.001$

I - III: significante daling $p < 0.05$

II - III: significante stijging $p < 0.05$

I - VI : significante daling $p < 0.001$

I - VII: significante daling $p < 0.005$

VI - VII: n.s.

een positieve cumulatieve Na-balans verkregen wordt, dan treedt een stijging van de calciurie op ten opzichte van de voorafgaande depletieperiode van gemiddeld $0.27 \mu\text{g}$ per ml (met een variatie van 0.01 tot $0.56 \mu\text{g}$ per ml). Ondanks deze stijging van de calciurie blijft de $\text{UV}_{\text{Ca}}/\text{GFR}$ echter gemiddeld $0.28 \mu\text{g}$ per ml lager dan die in de controleperiode (spreiding van het verschil $+0.01$ tot $-0.54 \mu\text{g}$ per ml, $p < 0.05$). Slechts bij één patient (C.V., no. 2) bereikt de $\text{UV}_{\text{Ca}}/\text{GFR}$ eenzelfde waarde als in de controleperiode.

3. Als we na de tweede depletieperiode natrium substitueren, bij continuering van de toediening van hydrochloorthiazide, in de vorm van NaCl per os (136 mmol natrium per dag) en van NaHCO_3 parenteraal (177 mmol natrium per dag met uitzondering van P.S.) dan treedt geen stijging van de calciurie, uitgedrukt als $\text{UV}_{\text{Ca}}/\text{GFR}$, op ten opzichte van de voorafgaande depletieperiode. De $\text{UV}_{\text{Ca}}/\text{GFR}$ blijft dan ook in dit geval significant lager dan in de eerste controleperiode ($p < 0.005$). Hetgeen onder de punten 1), 2) en 3) is vermeld geldt ook, indien we de calciurie uitdrukken als Ca-klaring/GFR (zie tabel 4-VIII in de appendix).
4. De uitscheiding van fosfaat in de 24-uurs urine laat in de depletieperioden een gemiddelde stijging ten opzichte van de controleperioden zien van 162 mg met een variatie van -123 mg tot $+571 \text{ mg}$ ($p < 0.01$). Percentueel uitgedrukt is deze stijging gemiddeld 23% van de uitgangswaarde, variërend van -2 tot $+72\%$. Bij de patiente met hypoparathyreoidie (H.D.) trad geen verandering in de UV_p op gedurende de periode dat chloorthalidon gegeven werd.
5. Bij vergelijking van het gehalte van immunoreactief parathyreoïd hormoon (iPTH) in het serum tussen de controleperiode en de perioden waarin hydrochloorthiazide gegeven werd, blijkt geen significante verandering op te treden.
Wat deze laatste periode betreft zien we evenmin een verschil tussen de depletie- en repletieperioden, noch tussen de twee repletieperioden onderling.
De verschillen onderling liggen in het spreidingsgebied van de

normale waarden (< 25 tot 200 pg runder PTH aeq. per ml serum) voor de genoemde bepalingmethode.

6. Bij alle onderzochte personen werd de uitscheiding van hydroxyproline in de 24-uurs urine op de twee laatste dagen tijdens de verschillende perioden in duplo bepaald. In de controleperiode was de gemiddelde uitscheiding 21.6 ± 4.7 en in de eerste depletieperiode 21.5 ± 3.9 mg per g kreatinine. De uitscheiding in de hieropvolgende repletieperiode bedroeg gemiddeld 24.1 ± 3.3 mg per g kreatine. In de tweede depletieperiode was de excretie van hydroxyproline in de 24-uurs urine gemiddeld 24.8 ± 10.4 mg per g kreatinine, terwijl deze in de hierop volgende repletieperiode gemiddeld 23.1 ± 7.0 mg per g kreatinine bedroeg. Geen van deze verschillen blijkt, berekend met de gepaarde Student's t test, significant te zijn.
7. De Ca-balans laat bij de verschillende onderzochte personen geen vast patroon zien. In het algemeen wordt zij in de depletieperioden meer positief of minder negatief als gevolg van de daling van de calciurie. De fosfaatbalans wordt in de depletie perioden sterk negatief als gevolg van de sterk toegenomen fosfaturie. Er is geen invloed waarneembaar op de excretie van Ca noch op die van P in de faeces als gevolg van toediening van hydrochloorthiazide.

F. Diskussie

Om tot een juiste interpretatie van bovengenoemde resultaten te komen moeten we rekening houden met het feit dat door de aard van de proefopstelling, waarbij we de onderzochte personen vrij snel en plotseling belasten met een grote hoeveelheid natrium, een rechtstreeks positieve invloed wordt uitgeoefend op de calciurie (Walser, 1961, Massry e.a., 1967 en Blythe e.a., 1968) naast de invloed die de toediening van natrium heeft op de regulatie van het volume van de ECV. Desondanks bleef in de beide repletieperioden, waarin in alle gevallen een positieve cumulatieve Na-balans geïnduceerd werd, de calciurie significant lager dan in de eerste controleperiode. Slechts bij één van de onderzochte personen (C.V., no. 2) steeg de uitscheiding van calcium in de 24-uurs urine gedurende de periode, waarin natrium uitsluitend in de vorm van NaCl werd gesubstitueerd, tot het niveau van de calciurie in de controleperiode.

Deze resultaten wijken af van die van Suki e.a. (1967). Ook Brickman e.a. (1972) vonden bij 6 gezonde personen een stijging van de calciurie tot aan het niveau van de uitgangswaarde door repletie van het door het thiazide geïnduceerde natrium verlies in de vorm van NaCl per os.

Wij konkluderen uit de vermelde resultaten, dat de inkrimping van het volume van de ECV noch de enige noch de voornaamste oorzaak is voor de daling van de calciurie als gevolg van de toediening van een diureticum van het thiazide type. Voorts blijkt uit ons onderzoek dat, wanneer natrium uitsluitend in de vorm van NaCl gesubstitueerd wordt, er een significante stijging van de calciurie optreedt ten opzichte van de voorafgaande depletieperiode, terwijl deze stijging uitblijft, als in de plaats van de te infunderen hoeveelheid NaCl een equimolaire hoeveelheid natrium in de vorm van NaHCO_3 toegediend wordt. Hierbij moet echter worden aangetekend dat gedurende de eerste depletieperiode bij alle 5 en gedurende de tweede depletieperiode slechts bij 1 van de 5 patienten een negatieve cumulatieve natriumbalans is geïnduceerd. Bovendien werd de totale studie per patient noodgedwongen in een zodanig tijdsbestek uitgevoerd dat beïnvloeding van het tweede deel van de studie (Na-depletie gevolgd door Na-suppletie grotendeels als NaHCO_3) door de ingrepen in de voorafgaande perioden niet geheel uitgesloten moet worden geacht. Hoewel aangevoerd kan worden dat de studie daarom in een deel der gevallen ten aanzien van de suppletievorm van Na in omgekeerde volgorde had kunnen worden verricht, maakt het feit dat de tweede suppletievorm juist géén invloed op de calciurie had, een laat effect vanuit voorafgaande perioden toch minder waarschijnlijk.

Na de NaCl-infusies daalde de arteriële pH van gemiddeld 7.47 vóór de infusie tot gemiddeld 7.44 (niet significant), terwijl na de NaHCO_3 -infusies de arteriële pH van gemiddeld 7.48 vóór de infusie steeg tot 7.51 ($p < 0.005$). Wij kunnen dus niet stellen dat een pH daling als gevolg van de NaCl-infusies, (mede) verantwoordelijk is voor de stijging van de calciurie. Een daling van de pH, zoals bij belasting met NaCl wordt gevonden, zou tot een toename van de calciurie kunnen leiden, hetzij door een mobilisatie van calcium uit het skelet (Irving en Chute, 1923, Logan, 1935, Albright en Reifensstein, 1948 en Reidenberg e.a. 1966), hetzij door een daling van de tubulaire terugresorptie van calcium in de nier (Lemann e.a., 1967). Het feit dat na correctie van de extracellulaire alkalose die als gevolg

van de toediening van hydrochloorthiazide ontstaat, door middel van belasting met NaCl de calciurie in 4 van de 5 gevallen niet teruggebracht wordt tot de uitgangswaarde kan erop wijzen, dat deze alkalose niet de enige oorzaak is van de daling van de calciurie als gevolg van de toediening van het thiazide.

De mogelijkheid dat toediening van het thiazide op korte termijn een remming van de uitscheiding van calcium in de urine teweeg zou brengen door de secretie van PTH te stimuleren, lijkt onwaarschijnlijk. Evenmin als Brickman e.a. (1971) zagen wij een consistente verandering van de spiegels van iPTH optreden als gevolg van de toediening van hydrochloorthiazide, dit in tegenstelling tot Coe e.a. (1973) die bij patienten met IHC een daling van het gehalte aan iPTH in het bloed zagen als gevolg van kortdurende toediening van thiazide.

Evenmin zagen wij gedurende de perioden, waarin hydrochloorthiazide zonder meer, noch in de perioden waarin dit diureticum tezamen met een natriumrepletie werd gegeven, een significante verandering van de uitscheiding van hydroxyproline optreden. Deze bevindingen pleiten tegen de mogelijkheid dat thiaziden op korte termijn de botafbraak rechtstreeks of via beïnvloeding van de PTH secretie of -werking remmen. Middler e.a. (1973) daarentegen vonden bij één normale proefpersoon, twee patienten met IHC en één patient met (niet chirurgisch bewezen) PHP een daling van de hydroxyproline uitscheiding tot gemiddeld $77.6 \pm 5.4\%$ van de uitgangswaarde na 5 dagen toediening van hydrochloorthiazide. Tot een soortgelijke bevinding kwam Yendt (1970), maar dan bij langdurige toediening (enkele maanden tot 5 jaar) van hydrochloorthiazide. Ook wij vonden bij langdurige behandeling met chloorthalidon (> 7.5 maanden) bij een groep van 8 patienten met IHC (zie hoofdstuk 3, D) een significante daling van de uitscheiding van hydroxyproline tot gemiddeld $73.5 \pm 6.5\%$ van de uitgangswaarde (Student's t-test, $p < 0.01$). De uiteenlopende bevindingen ten aanzien van de uitscheiding van hydroxyproline in de urine bij kortdurende behandeling met thiaziden zouden wellicht aldus te verklaren zijn. Gedurende kortdurende toediening van thiaziden (enkele dagen tot enige weken) wordt normaliter geen effect van het diureticum op de botopbouwactiviteit uitgeoefend. Alleen in die gevallen, waarbij de botresorptie duidelijk verhoogd is zoals bij hyperparathyreoidie, kan deze resorptie onder invloed van het thiazide-diureticum afnemen.

Bij langdurige toediening van thiazide-diuretica (maanden tot jaren) neemt de botombouwactiviteit bij patienten met IHC blijkbaar als regel af, gezien de daling van de uitscheiding van hydroxyproline in de 24-uurs urine en de daling van de calcium (bot) accretiesnelheid (hoofdstuk 6).

Gezien de bevindingen van Brickman e.a. (1972) en Parfitt (1972) en onze waarneming bij één patiente met hypoparathyreoidie lijkt het erop dat voor de daling van de calciurie als gevolg van de toediening van thiaziden, de aanwezigheid van bijschildklierhormoon noodzakelijk is.

Het is echter ook mogelijk, dat de alkalose waarmee hypoparathyreoidie gepaard gaat (Barzel, 1969) op zich de calciumuitscheiding doet afnemen en de tubuli daarmee in dit opzicht refractair maakt voor de werking van thiazide.

G. Konklusies:

1. Depletie van natrium, met als gevolg inkrimping van het volume van de ECV, die door toediening van thiazide-diuretica geïnduceerd wordt, is niet de enige en lijkt ook niet de voornaamste oorzaak van de vermindering van de calciurie, die o.i.v. deze diuretica optreedt. Ondanks repletie van het verloren gegane natrium in die mate, dat een positieve cumulatieve Na-balans verkregen wordt, blijft bij voortzetting van de toediening van hydrochloorthiazide de calciurie gemiddeld significant lager dan in de controleperiode.
2. De verschuiving van het zuur-base evenwicht in de richting van een extracellulaire alkalose die door thiaziden wordt veroorzaakt, lijkt ook niet de voornaamste factor bij de verlaging van de calciurie door deze diuretica te zijn. Wel is het zo dat suppletie van natrium uitsluitend in de vorm van NaCl de verminderde calciurie tijdens voortgezette toediening van hydrochloorthiazide in meer of mindere mate corrigeert in tegenstelling tot suppletie van natrium deels in de vorm van NaHCO_3 .
3. Het lijkt erop dat de aanwezigheid van PTH noodzakelijk is voor het optreden van een daling van de calciurie bij toediening van thiazide, dan wel dat de alkalose van hypoparathyreoidie het optreden van een verder gaande daling van de calciumuitscheiding

in de urine onder dergelijke omstandigheden onmogelijk maakt.

4. Gedurende toediening van hydrochloorthiazide treden met de gebruikte bepaling geen consistente veranderingen op in de spiegels van iPTH in het plasma.
5. In tegenstelling tot bij het gebruik van thiazide-diuretica op langere termijn (> 7.5 maanden) treedt onder invloed van hydrochloorthiazide op korte termijn (14 dagen) geen verandering van de uitscheiding van hydroxyproline in de urine op.

HOOFDSTUK 5

BEPALING VAN DE CALCIUMRESORPTIE IN DE TRACTUS DIGESTIVUS MET BEHULP VAN ^{47}Ca BIJ EEN (ONBEHANDELDE) CONTROLE GROEP EN BIJ PATIENTEN MET IDIOPATHISCHE HYPERCALCIURIE (IHC) ZONDER EN MET LANGDURIGE BEHANDELING MET CHLOORTHALIDON.

A. Inleiding.

Over het effect dat thiaziden uitoefenen op de resorptie van calcium in de tractus digestivus bestaan zeer controversiële gegevens. Om tot een juiste beoordeling van deze gegevens te komen is het nuttig een onderscheid te maken tussen het effect van thiaziden (en chloorthalidon) op korte en op lange termijn op de opname van calcium in het maagdarmkanaal. Het effect op lange termijn (1 maand tot meerdere jaren) werd door twee groepen van onderzoekers nagegaan. Yendt e.a. (1966) voerden balansstudies uit bij 7 patienten met IHC die behandeld werden met 100 mg hydrochloorthiazide daags. Bij 6 van de 7 patienten zagen zij aanvankelijk een daling van het calciumverlies in de faeces variërend van 10 tot 46%. Bij 2 patienten werd het balansonderzoek herhaald na behandeling met thiazide gedurende 9.5 resp. 21 maanden. In beide gevallen bleek de calciumbalans minder positief te zijn geworden door een stijging van het verlies van calcium met de faeces.

Ehrig e.a. (1974) onderzochten bij 22 patienten met IHC de intestinale resorptie van calcium vóór en gedurende behandeling met hydrochloorthiazide (100 mg per dag) met behulp van de dubbele isotooptechniek beschreven door De Grazia en Rich (1964). De duur

van de therapie varieerde van 3 tot 17 maanden. Bij 12 patienten zagen zij geen verandering van de calciumresorptie optreden (daling $< 6\%$ dosis), terwijl 10 patienten een significante daling ($\pm 20\%$ dosis) te zien gaven. Een soortgelijk onderzoek werd gedaan door Gursel (1970). Hij vond bij alle door hem onderzochte patienten met IHC een daling van de intestinale resorptie van calcium onder toediening van 25 tot 50 mg chloorthalidon per dag gedurende 4 weken tot 5 maanden.

Meer in tegenspraak met elkaar zijn de resultaten van het onderzoek naar het effect op korte termijn van thiaziden en chloorthalidon op de resorptie van calcium in de tractus digestivus. Onder korte termijn wordt verstaan 24 dagen of korter. Zoals boven reeds is vermeld vonden Yendt e.a. (1966) met behulp van balansstudies een stijging van de resorptie van calcium in het maagdarmkanaal onder invloed van kortdurende toediening van thiaziden, terwijl ook Caldwell e.a. (1971) en Lekkerkerker (1972) met behulp van radioactief calcium bij o.m. normale proefpersonen tot dezelfde bevinding kwamen. Daarentegen vonden Nassim en Higgins (1965), Lichtwitz e.a. (1961) en Donath e.a. (1970) bij de door hen onderzochte personen, zowel normale individuen als patienten met stoornissen in het calcium metabolisme, waaronder patienten met IHC, een daling van de calciumopname in de darm onder invloed van thiaziden of chloorthalidon. Voorts zagen Lichtwitz e.a. (1961) bij een derde deel van de door hen onderzochte patienten, niet allen lijdend aan IHC en Harrison en Rose (1968) bij alle onderzochte patienten met hypercalciurie die niet in alle gevallen idiopathisch was, op korte termijn geen verandering optreden in de resorptie van calcium.

B. Vraagstellingen van het onderzoek.

1. Bestaat er een essentieel verschil in de resorptie van calcium in de darm tussen de patienten met IHC en gezonde proefpersonen die niet lijden aan een aandoening die geacht kan worden het calcium metabolisme te verstoren?
2. a. Verandert deze resorptie bij patienten met IHC onder invloed van langdurige (in ons onderzoek tenminste 9.5 maanden durende) behandeling met chloorthalidon?
b. Gaat deze verandering bij alle patienten in dezelfde richting of zijn verschillende reacties mogelijk?

C. Patienten (c.q. proefpersonen) en methoden.

Alle 17 onderzochte patienten (13 mannen en 4 vrouwen) lijden aan IHC en zijn voor een deel in tabel 3-I (Patient nr. 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 16, 18, 22, 23, 29 en 30) opgenomen.

De leeftijd varieerde van 21 tot 73 jaar en was gemiddeld 44.0 jaar. 7 Patienten uit de onbehandelde groep kwamen niet in de behandelde groep voor en omgekeerd was dit het geval met 2 patienten uit de behandelde groep. De gemiddelde leeftijd in de behandelde groep was 42.3 jaar en in de onbehandelde groep 44.7 jaar. De 14 personen uit de kontrolegroep (5 vrouwen en 9 mannen) waren gezonde individuen (7), dan wel patienten die geacht konden worden geen stoornis in de calciumstofwisseling te hebben (7). De leeftijd varieerde van 19 tot 71 jaar en was gemiddeld 42.4 jaar. Bij de tweemaal onderzochte patienten met IHC ging het resorptieonderzoek slechts bij 1 patient aan de behandeling met chloorthalidon vooraf, terwijl bij de overige 10 patienten het eerste onderzoek tijdens behandeling en het tweede onderzoek na staken van de behandeling plaatsvond.

Op het tijdstip van het resorptieonderzoek tijdens behandeling bedroeg de gemiddelde duur van de behandeling 30 maanden met een spreiding van 9.5 tot 51 maanden, terwijl het tijdsinterval tussen het staken van de behandeling en het onderzoek van de Ca-resorptie gemiddeld 11 maanden bedroeg met een spreiding van 9 tot 13 maanden.

Voor de bepaling van de Ca-resorptie maakten we gebruik van ^{47}Ca volgens de methode van Lekkerkerker (1972) met modificaties. Hierbij wordt uitgegaan van het volgende principe: de verdwijning van de radioactiviteit uit het plasma, afkomstig van een op een bepaald tijdstip toegediende tracer dosis, kan vervolgens worden berekend met de formule $S_t = a \cdot t^{-k}$, waarin S_t de radioactiviteit in % dosis per liter op tijdstip t voorstelt, a de geëxtrapoleerde radioactiviteit op tijdstip 1 (na 1 minuut bereikt) en k de verdwijningsconstante aangeven. a En k wisselen van patient tot patient en kunnen worden bepaald door gedurende 2 uur na de injectie een aantal bloedmonsters te nemen, hierin de radioactiviteit te bepalen en de gevonden waarden voor t en S_t in de formule in te vullen. De functie is lineair met negatieve correlatie als men S_t en t logaritmisch uitzet. Met de zo gevonden parameters a en k kan de radioactiviteit afkomstig van de intraveneus (I.V.) toegediende tracer gedurende bijvoorbeeld de volgende drie uren worden berekend.

120 Minuten na de I.V. dosis wordt aan de nog nuchtere patient een orale dosis ^{47}Ca gegeven met 200 mg Ca^{++} (in de vorm van calciumchloride) als carrier. Met bovenbeschreven formule kan men de radioactiviteit gemeten b.v. 15, 30, 45, 60, 120 en 180 minuten na de orale dosis corrigeren voor de radioactiviteit afkomstig van de I.V. toegediende tracer en met de op deze wijze gecorrigeerde serum-radioactiviteit worden de verdere berekeningen uitgevoerd. Hierbij wordt aangenomen dat de resorptie in de darm per minuut verloopt en dat elke portie aan het begin van de minuut stootsgewijze opgenomen wordt in het bloed. Aan het einde van de eerste minuut is deze $S_1 = P_1 \cdot a \cdot 1^{-k} = P_1 a$, aan het einde van de tweede minuut is deze $S_2 = P_2 a + P_1 \cdot a \cdot 2^{-k}$, na de derde minuut $S_3 = P_3 a + P_2 \cdot a \cdot 2^{-k} + P_1 \cdot a \cdot 3^{-k}$ enzovoorts tot S_{180} . Hierin zijn P_1, P_2, P_3 etc. de fracties van de orale dosis die zijn geresorbeerd in respectievelijk de eerste, de tweede, derde minuut etc.

De parameters a en k zijn afgeleid uit de kurve afkomstig van de I.V. toegediende tracer. De kumulatieve resorptiekurve tot 180 minuten na de orale toediening van de tracer kan worden berekend door meting van $S_{15}, S_{30}, S_{60}, S_{90}, S_{120}$ en S_{180} , waarbij de tussenliggende waarden door interpolatie kunnen worden gevonden. Deze interpolatie geschiedde door ons lineair en de berekening werd verder uitgevoerd via een computerprogramma.

De resorptie van calcium wordt opgegeven in percentage van de oraal toegediende tracerdosis.

Practische uitvoering van de test.

De patient c.q. controlepersoon is nuchter vanaf 22.00 uur de avond voor het onderzoek en blijft nuchter tot 2 uur na toediening van de orale dosis radioactief calcium. Dan krijgt de onderzochte persoon een licht ontbijt. Aan het begin van het onderzoek wordt 2 μCi "dragervrij" $^{47}\text{CaCl}_2$ in 0.5 ml 0.9% NaCl oplossing in de toevoerslang van een intraveneus infuus bestaande uit glucose 5% gespoten. Na de I.V. toediening van ^{47}Ca laten we nog 100 ml glucose 5% in 5 minuten inlopen.

Het ^{47}Ca werd in de vorm van $^{47}\text{CaCl}_2$ geleverd door The Radiochemical Centre, Amersham, England. De radioactiviteit bedroeg 50 $\mu\text{Ci/ml}$ met een specifieke aktiviteit van 250 tot 500 μCi per mg Ca, gemiddeld 330 μCi per mg Ca.

De stralingsdoses, die de patienten c.q. proefpersonen krijgen

toegediend bij de meting van de intestinale calciumresorptie met behulp van ^{47}Ca zijn vermeld in tabel 5-I.

Tabel 5-I
Stralingsdoses bij bepaling van de intestinale Ca-resorptie
m.b.v. ^{47}Ca en bij bestudering van de ^{47}Ca -kinetiek

| | Dosis μCi | | Dosis rad Skelet | Dosis rad Gonaden |
|--|----------------------|---|---------------------------------------|--|
| Intestinale resorptie gemeten met ^{47}Ca | 2 I.V. | } | 0.10 (bij resorptie van 25% dosis) | 0.012 (bij resorptie van 25% dosis) |
| | 8 oraal | | 0.15 (bij resorptie van 50% dosis) | 0.019 (bij resorptie van 50% dosis) |
| Ca-"turnover" | 60 I.V. | | 1.50 | 0.186 |

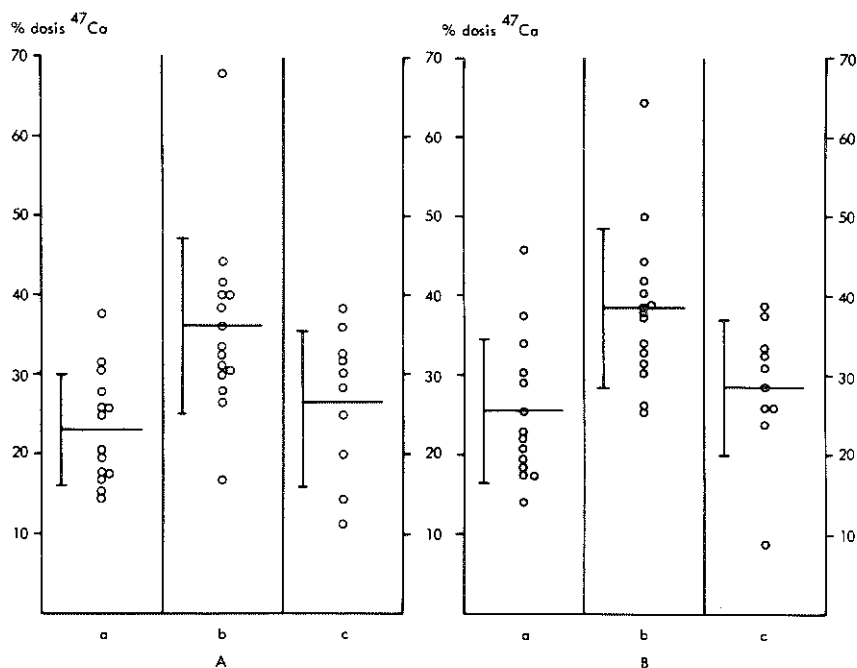
De injectiespuit en -naald worden voor en na vulling gewogen. Na de injectie werd de in de spuit achtergebleven radioactiviteit bepaald door uitspoelen en tellen. De toegediende dosis wordt berekend door de rest die achtergebleven is, in mindering te brengen. Na de injectie met ^{47}Ca wordt bloed voor radioactiviteitsmeting in heparine opgevangen na 10, 20, 30, 45, 75 en 120 minuten. 5 Minuten na de laatste bloedafname krijgt de patient 8 μCi ^{47}Ca oraal toegediend in 50 ml gedemineraliseerd water, waaraan 200 mg niet-radioactief elementair Ca in de vorm van 730 mg $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ is toegevoegd. Bij 2 normale proefpersonen en 1 patient met IHC werd de bepaling van de resorptie van ^{47}Ca herhaald met 20 mg Ca als carrier, terwijl bij 3 van de 11 patienten met IHC, bij wie de Ca-resorptie werd onderzocht vóór en tijdens toediening van chloorthalidon, het onderzoek geschiedde met 50 mg Ca als carrier. Het bekeerglas, waarin het radioactief calcium werd toegediend, werd drie maal nagespoeld met 50 ml aqua bidest, hetgeen de patient opdrinkt. 15, 30, 45, 60, 90, 120 En 180 minuten na de orale gift van ^{47}Ca wordt bloed voor radioactiviteitsmeting afgenomen in heparine.

D. Resultaten.

a. Algemeen: betrouwbaarheid, invloed van de hoeveelheid carrier en invloed van het dieet.

In onze controlegroep werden voor de resorptie van calcium na 2 en 3 uur de volgende uitkomsten verkregen: 23.1 ± 6.87 resp. $25.4 \pm$

9.05% dosis ($n = 14$, zie tabel 5-II en fig. 5-5A en B). Het verschil tussen de individueel gepaarde waarnemingen op de genoemde tijdstippen bedroeg $2.9 \pm 2.54\%$ van de dosis. Bij de 14 controlepersonen vond de resorptie gemiddeld voor 90.9% plaats in de eerste 2 uur. Op grond van de omvang van dit verschil menen wij dat de uitkomsten op beide tijden als vrijwel even representatief voor de resorptie beschouwd kunnen worden en wij hebben evenals Lekkerkerker de 3-uurs-waarden verder aangehouden.



Figuur 5-5

Intestinale resorptie van Ca

A. gemeten 2 uur na toediening van de orale dosis

B. gemeten 3 uur na toediening van de orale dosis

a. controle personen

b. onbehandelde patiënten met IHC

c. patiënten met IHC, langdurig behandeld met chloorthalidon

Tabel 5-II
 Overzicht van de intestinale Ca resorptie uitgedrukt in % dosis ^{47}Ca
 bij de verschillende groepen

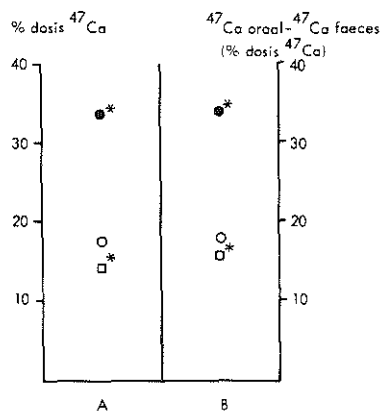
| | M/V | n | gem. leeftijd | | Resorptie na 2 uur, % dosis | Resorptie na 3 uur, % dosis | *p |
|--------------------|-----|----|------------------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Controlegroep | M | 9 | 42.4 jr | \bar{x} | 23.1 | 25.4 | } $\rightarrow p < 0.005$ |
| | V | 5 | | SD | 6.87 | 9.05 | |
| | | | | Spreiding | 15.2 - 37.6 | 14.4 - 46.1 | |
| IHC Onbehandeld | M | 11 | 44.7 jr | \bar{x} | 35.8 | 38.3 | } $\rightarrow p < 0.025$ |
| | V | 4 | | SD | 11.25 | 9.85 | |
| | | | | Spreiding | 16.9 - 68 | 26.2 - 64.7 | |
| IHC Behandeld | M | 7 | 42.3 jr | \bar{x} | 26.6 | 28.8 | } \rightarrow n.s. |
| | V | 3 | | SD | 9.20 | 8.60 | |
| | | | | Spreiding | 11.3 - 38.6 | 8.9 - 39.2 | |

*p werd berekend met behulp van de ongepaarde Student's t test.

Om de betrouwbaarheid van de onderzoeksmethode te testen werd bij 3 controlepersonen de resorptie van ^{47}Ca in de darm nagerekend met behulp van de "recovery" van de radioactiviteit van de oraal gegeven dosis ^{47}Ca in de faeces, verzameld gedurende 6 dagen na het geven van de tracer (fig. 5-1). Hierbij moet rekening gehouden worden met het feit dat de percentuele resorptie, berekend uit de radioactiviteit in de faeces, te laag kan zijn berekend, aangezien geen rekening is gehouden met het verlies van calcium als gevolg van secretie in de darm. Dit geldt vooral voor de 2 normale proefpersonen, bij wie de "recovery" in de faeces niet in een apart onderzoek plaatsvond, zodat ook een gedeelte van de I.V. dosis ^{47}Ca met de faeces verloren kan zijn gegaan. Bij 1 normale proefpersoon werd bij een tweede gelegenheid wel een orale dosis apart gegeven. Bovendien werden bij 2 normale proefpersonen en bij 1 patient met IHC de resorptie van calcium in de darm in duplo bepaald, met een tussenruimte van resp. 7 weken, 2 en 3 maanden (fig. 5-2).

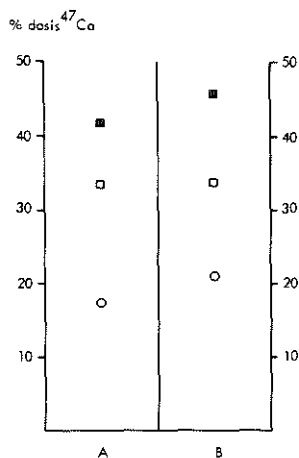
Bij 2 normale proefpersonen en 1 patient met IHC werd de resorptie van calcium in de darm bepaald met verschillende hoeveelheden carrier (fig. 5-3). De calciumresorptie nam bij verlaging van de hoeveelheid carrier van 200 tot 20 mg toe van 17.7 tot 38.8, van 14.4 tot 47.7 (normale proefpersonen) en van 32.3 tot 63.2% dosis (patient met IHC). Bij ons onderzoek werd zoals vermeld verder alleen gebruik gemaakt van 200 mg Ca als carrier met uitzondering van 3 patienten met IHC die vóór en tijdens behandeling met chloorthalidon onderzocht werden met 50 mg Ca als carrier.

Tenslotte werd bij 3 normale proefpersonen en 1 patient met IHC de invloed van het dieet op de resorptie van calcium nagegaan. Hiertoe werd de intestinale resorptie van calcium bepaald tijdens het gebruik van een normaal calciumhoudend dieet en nadat de proefpersoon c.q. patient tenminste 4 weken een zuivelvrij dieet had gehouden (fig. 5-4). Bij 2 van de aldus onderzochte personen was tevens een duplo bepaling van de intestinale Ca-resorptie verricht zonder dat het normaal calciumhoudend dieet in de tussenliggende periode gewijzigd was. Deze 2 personen komen in fig. 5-4A voor met de gemiddelde waarde van de intestinale resorptie van calcium, berekend uit de duplobepaling.



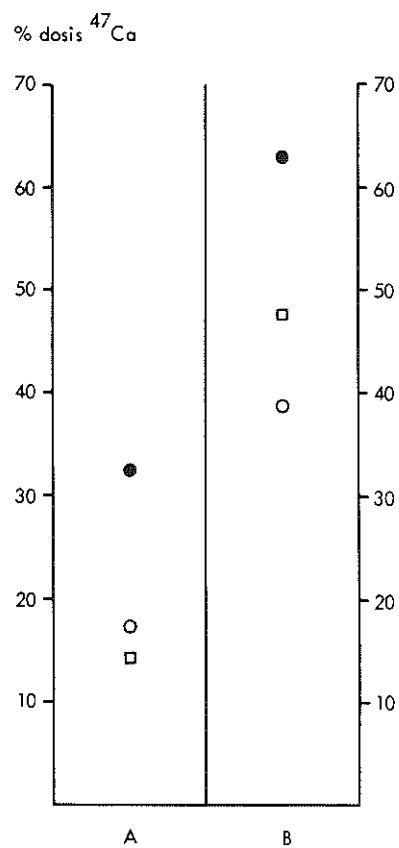
Figuur 5-1

- A. Intestinale resorptie van Ca gemeten aan het verloop van de plasma radioactiviteit tot 3 uur na het geven van de tracer bij 3 normale proefpersonen.
- B. Intestinale resorptie van Ca, gemeten aan het verschil van ^{47}Ca oraal toegediend en ^{47}Ca teruggevonden in de faeces die verzameld werden gedurende 6 dagen na de oraal toegediende dosis bij dezelfde personen als onder A.
- (○, □, ●) * = gelijktijdige I.V. toediening van ^{47}Ca



Figuur 5-2

Duplobepalingen van de intestinale Ca resorptie bij 2 normale proefpersonen (○, □) en 1 onbehandelde patient met IHC (■)

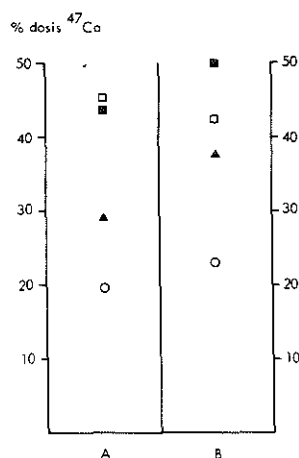


Figuur 5-3

Intestinale resorptie van Ca bij 2 normale proefpersonen (○, □) en 1 patient met IHC (●)

A. met 200 mg Ca als carrier

B. met 20 mg Ca als carrier



Figuur 5-4

Duplobepalingen van de intestinale Ca resorptie bij 3 normale proefpersonen (○, ▲, ●) en 1 onbehandelde patient met IHC (■).

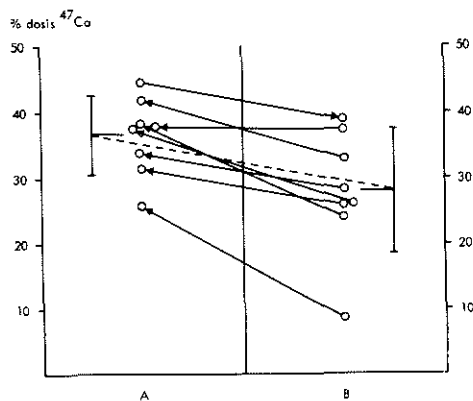
A. bij gebruik van normaal Ca-houdend dieet

B. na gebruik van zuivelvrij dieet gedurende tenminste 4 weken

2 personen komen onder dezelfde symbolen (○, ■) ook voor in figuur 5-2 en 1 van deze (○) ook in figuur 5-1.

b. Meer specifiek: vergelijking van de intestinale resorptie van calcium bij controlepersonen en bij patienten met IHC en de invloed van de behandeling met chloorthalidon op deze resorptie.

7 Patienten uit de onbehandelde groep komen niet in de behandelde groep voor en het omgekeerde is het geval met 2 patienten uit de behandelde groep. 3 Uur na de orale toediening van ^{47}Ca was de resorptie bij 9 van de onbehandelde patienten met IHC hoger dan éénmaal de S.D. boven het gemiddelde van de controlegroep, terwijl dit bij 2 van de behandelde patienten het geval was. Hoewel er een aanzienlijke "overlap" is, ligt de resorptie van calcium in de darm bij de groep onbehandelde patienten significant hoger dan in de controlegroep ($p < 0.005$) en de behandelde groep ($p < 0.025$), terwijl er geen significant verschil te zien is tussen de controlegroep en de behandelde groep patienten (figuur 5B). Er werd voor de statistische berekening gebruik gemaakt van de ongepaarde Student's t test.

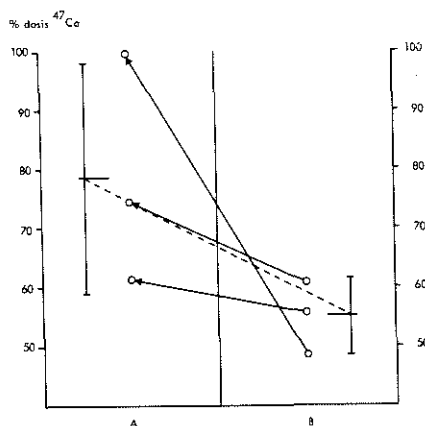


Figuur 5-6

A. Intestinale resorptie van Ca bij patiënten met IHC zonder behandeling met chloorthalidon

B. Intestinale resorptie van Ca tijdens behandeling met chloorthalidon

De richting van de pijl geeft aan of de periode van behandeling aan de controle-periode voorafging of omgekeerd.



Figuur 5-7

A. Intestinale resorptie van Ca bij patiënten met IHC zonder behandeling met chloorthalidon bepaald met 50 mg Ca als carrier

B. Intestinale resorptie van Ca tijdens behandeling met chloorthalidon bepaald met 50 mg Ca als carrier

Het effect van behandeling met chloorthalidon op de intestinale resorptie van calcium met behulp van herhaalde meting bij dezelfde 8 patienten met IHC (met 200 mg Ca als carrier) valt af te lezen uit fig. 5-6 en met behulp van herhaalde meting bij 3 patienten met IHC met 50 mg Ca als carrier uit fig. 5-7. Bij gebruik van 200 mg carrier zien we een daling van 36.5 ± 5.9 naar $28.0 \pm 9.5\%$ dosis, dit is een gemiddelde daling van $9.7 \pm 4.9\%$ dosis (25.1 procent van de uitgangswaarde), optreden onder invloed van behandeling met chloorthalidon (variërend van 0.4 tot 17.3% dosis, $p = < 0.001$). Bij gebruik van 50 mg carrier is de daling $23.5 \pm 24.4\%$ dosis (variërend van 5.8 tot 51.4% dosis). Deze laatste daling is niet significant (zie tabel 5-III in de appendix).

We maakten voor de statistische berekening hier gebruik van de gepaarde Student's t test.

E. Diskussie.

Om de betrouwbaarheid van de gehanteerde methode te testen werden bij 3 personen (2 normale proefpersonen en 1 onbehandelde patient met IHC) duplobepalingen gedaan onder vergelijkbare omstandigheden met een tussenruimte variërend van 7 weken tot 3 maanden. We vonden een variatie van 0.7 tot 3.8%, gemiddeld 2.6% dosis. De Grazia en Rich (1964) en Rich en Ivanovich (1964) deden hetzelfde bij 7 resp. 9 patienten (van wie de diagnose niet vermeld werd) en beiden vonden een gemiddeld verschil van 8% dosis, terwijl Avioli e.a. (1965) bij 3 patienten, niet lijdend aan IHC, een verschil vonden van 0.4 tot 2.6% dosis. Bovendien werd bij 3 normale proefpersonen de radioactiviteit gemeten in de faeces die verzameld werden gedurende 6 dagen na de orale toediening van ^{47}Ca . Het verschil in de uitkomsten van de calciumresorptie gemeten aan het verloop van de radioactiviteit in het plasma resp. gemeten aan de radioactiviteit teruggevonden in de faeces bedroeg 0.1 tot 1.4, gemiddeld 0.83% dosis. Zoals reeds eerder is vermeld, moet rekening worden gehouden met endogene secretie van de tracer in het darm-lumen. Dit geldt temeer voor de 2 proefpersonen die vóór de orale tracergift ook intraveneus ^{47}Ca kregen toegediend. Volgens Gursel (1970) is deze endogene secretie niet meer dan 7% van de gegeven dosis, terwijl Rich en Ivanovich (1964) een gemiddelde vonden van 3% (0-7%). Laatstgenoemde onderzoekers maakten gebruik van twee isotopen namelijk ^{45}Ca en ^{47}Ca .

Bij de keuze van het gebruik van 200 mg elementair calcium als carrier hebben wij ons behalve door eigen gegevens ook laten leiden door de resultaten van onderzoeken van Jaworski e.a. (1963), Wills e.a. (1970), Pak e.a. (1971) en Lekkerkerker (1972).

Onze normale waarden (gemiddeld $25.4 \pm 9.05\%$ dosis, $n = 14$) liggen lager dan die van Lekkerkerker ($38.8 \pm 6.5\%$ dosis, $n = 13$). De oorzaak van dit verschil kan gelegen zijn in het feit dat de door ons onderzochte personen 2 uur na de orale toediening van ^{47}Ca een licht ontbijt hebben gebruikt en dat in tegenstelling tot bij het onderzoek van Lekkerkerker niet alle personen tijdens het onderzoek gemobiliseerd werden. De door ons gevonden waarden stemmen echter zeer goed overeen met die van De Grazia e.a. (1964, 1965) die met dezelfde hoeveelheid carrier bij 28 gezonde individuen een resorptie vonden van $25.6 \pm 7.9\%$ dosis en van Rich en Ivanovich (1964): 15-45%, gemiddeld 25% van de toegediende dosis, eveneens met 200 mg Ca als carrier ($n = 16$). Beide groepen onderzoekers maakten gebruik van twee calciumisotopen.

Bij een toevoer van calcium in het dieet van 800 tot 1.000 mg per dag bedraagt het verlies (zweet, urine en endogeen calcium in de faeces) normaal 200 tot 250 mg per dag of 25% van de inname. Indien de op bovengenoemde wijze gemeten intestinale resorptie van calcium een juist beeld geeft van de dagelijkse resorptie van calcium in de darm, dan zal de calciumbalans bij een resorptiepercentage van 25% dus ongeveer in evenwicht moeten zijn.

Onze onbehandelde patienten met IHC blijken een significant hogere resorptie dan normaal te hebben (gemiddeld 38.3 tegen normaal 25.4% dosis). Tot een soortgelijke konklusie kwamen onder anderen ook Henneman e.a. (1958), Jaworski e.a. (1963), Caniggia e.a. (1965), Avioli e.a. (1965), Peacock e.a. (1967), Wills e.a. (1970) en Pak e.a. (1972). Deze bevindingen geven ons uiteraard nog geen informatie over het feit of we hier met een primaire dan wel met een secundaire hyperresorptie te maken hebben. Het zou van belang kunnen zijn dat de personen uit de controlegroep tevoren geen dieetrestrictie hadden, terwijl de beide groepen van patienten met IHC een zuivelvrij dieet kregen (calciumintake 400 - 500 mg dag). Spencer e.a. (1969) toonden aan dat de resorptie van ^{47}Ca significant verschildte gedurende een calciumtoevoer van 200 mg en van 2108 mg per dag bij dezelfde patienten. De resorptie bedroeg 63.6 resp. 30.5% van de dosis. Om de invloed van het zuivelvrije dieet op

de calciumresorptie na te gaan hebben wij bij 4 normale individuen en 1 patient met IHC bepalingen verricht, zonder dat er enige dieetrestrictie werd toegepast (toevoer van calcium anamnestic 800 mg per dag) en vervolgens nadat zij gedurende tenminste 4 weken geen zuivelprodukten gebruikt hadden (fig. 5-4).

Bij twee van de aldus onderzochte personen was tevoren de intestinale calciumresorptie in duplo gemeten onder gelijke omstandigheden, zonder dat er met name in de tussenliggende perioden van 7 weken en 3 maanden iets gewijzigd was in de calciumopname met het dieet. De verandering van de intestinale calciumresorptie gedurende het gebruik van het zuivelvrije dieet ten opzichte van die gedurende een normale calciuminname lag tussen -3.5% dosis en $+8.9\%$ dosis en was gemiddeld $+3.7\%$ ($\pm 5.3\%$) dosis. Dit verschil is niet significant. De beide personen, bij wie tevoren de calciumresorptie in duplo bepaald was, vertoonden nu een stijging van 3.6% resp. van 5.8% dosis, terwijl de verandering van de calciumresorptie tijdens de duplobepaling $+3.3$ resp. $+3.8\%$ dosis was. Een verklaring voor de grote stijging van de resorptie van ^{47}Ca die Spencer e.a. (1969) vonden gedurende restrictie van de calciumtoevoer, moet ons inziens gezocht worden in de zeer grote wijziging die genoemde auteurs aanbrachten in de calciuminname met het dieet (zie boven).

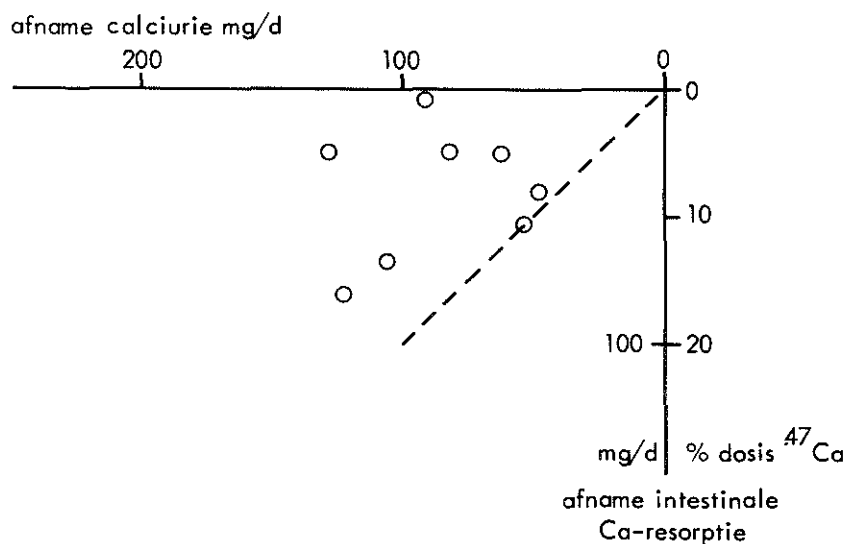
Het lijkt ons, gezien onze bevindingen, niet waarschijnlijk dat het grote verschil tussen de calciumresorptie bij de controlegroep enerzijds en die bij de groep niet-behandelde patienten met IHC anderzijds veroorzaakt is door een verschil in calciumtoevoer met het dieet. Bovendien is het zo dat de intestinale resorptie van calcium in de groep van behandelde patienten met IHC die ook een zuivelvrij dieet gebruikten, weliswaar iets hoger is dan in de controlegroep, doch hier niet significant van afwijkt.

Bij vergelijking van de resorptie bij dezelfde patienten zonder en met behandeling met chloorthalidon toonden de 8 patienten die een carrier kregen van 200 mg Ca, een daling van gemiddeld $9.7 \pm 4.9\%$ dosis en de patienten die een carrier kregen van 50 mg Ca van gemiddeld $23.5 \pm 24.4\%$ dosis. Eén patient uit de groep van 8 patienten liet nauwelijks een verandering zien van de intestinale resorptie van calcium gedurende de behandelingsperiode ondanks het feit dat de calciurie met gemiddeld 93 mg per dag afnam als gevolg van de behandeling met chloorthalidon.

Ehrig e.a. (1974) vonden bij 10 van de 22 door hen onderzochte

patienten met IHC die gedurende 3 tot 16 maanden thiaziden hadden gebruikt, een significante daling van de calciumresorptie in de darm, terwijl zij bij de overige 12 patienten geen verandering zagen.

Gursel (1970) vond bij alle 10 door hem onderzochte patienten met IHC een daling van de resorptie na toediening van 25 tot 50 mg chloorthalidon dagelijks gedurende 4 weken tot 5 maanden.



Figuur 5-8

Vergelijking tussen de verandering van de Ca resorptie, weergegeven in % van de dosis en in mg (bij aanname: zuivelvrij dieet bevat 464 mg Ca), met 200 mg Ca als carrier en de verandering van de calciurie weergegeven in mg/dag bij 8 patienten.

In fig. 5-8 is onder andere de verandering van de calciumresorptie in % dosis bij de 8 patienten die een carrier kregen van 200 mg elementair Ca, uitgezet tegen de verandering van de calciumuitscheiding in de urine onder invloed van de therapie met chloorthalidon.

Evenmin als Ehrig e.a. (1974) zien wij een duidelijke correlatie tussen beide grootheden. Gemiddeld nam de calciurie met 36.8 ± 13.2 procent van de uitgangswaarde af, terwijl de calciumresorptie met 25.1 ± 19.9 procent daalde ten opzichte van die in de onbehandelde periode.

Zuivelvrij dieet bleek bij analyse van 5 gevallen 464 ± 91 mg Ca te bevatten. Na eenvoudige conversie met behulp van dit gegeven van de verandering in de resorptie van calcium van % dosis in mg per dag (fig. 5-8) bleek de absolute afname van de resorptie bij 5 van de 7 patiënten die een afname van deze parameter vertoonden, geen gelijke tred te hebben gehouden met de absolute afname van de uitscheiding van calcium in de urine, terwijl bij 2 van de genoemde 7 patiënten de resorptie in gelijke mate afnam met de calciurie.

Dit zou aldus kunnen worden geïnterpreteerd: bij deze 7 patiënten is de verhoogde resorptie secundair aan de hypercalciurie. Bij primaire inperking van de calciurie loopt deze resorptie niet in alle gevallen even sterk terug als de calciurie zelf. In tenminste deze 7 gevallen zou het dan moeten gaan om een primair renale tubulaire hypercalciurie. Hadden we te maken met een primaire hyperresorptie dan zou primaire inperking van de calciurie geen invloed uitoefenen op de intestinale calciumresorptie (zoals wellicht één patient van de 8 onderzochte patiënten laat zien). [Bij primaire restrictie van de hyperresorptie die tot een secundaire hypercalciurie aanleiding heeft gegeven (zoals bijvoorbeeld met cellulosefosfaat), zou men wel degelijk een gelijke absolute daling van beide grootheden verwachten.]

Hierbij moet worden aangetekend dat de bovengenoemde conversie verscheidene aannamen inhoudt namelijk

- 1) dat het zuivervrije dieet voor alle patiënten hetzelfde calciumgehalte heeft en
- 2) dat het resorptiepercentage, zoals bepaald met de test, ook geldt voor de totale dagelijkse calciuminname.

Met name de tweede veronderstelling behoeft niet juist te zijn.

De resorptie, zoals we die met de beschreven methode met behulp van ^{47}Ca meten, heeft voornamelijk betrekking op de actieve fase van de resorptie, terwijl de adaptatie aan de veranderde omstandigheden zich mede in de passieve fase van de intestinale resorptie kan afspelen.

- 3) dat er geen sprake is van een rechtstreekse invloed van chloor-thalidon en verwante stoffen op de darmmucosa die verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de daling van de calciumresorptie.

In verband met het ad 3 genoemde is het van belang dat Yendt e.a. (1966), Caldwell e.a. (1971) en Lekkerkerker (1972) als effect op korte termijn (enkele weken tot één maand) een verhoogde intestinale resorptie van calcium vonden.

Indien een dergelijke invloed niet van voorbijgaande aard zou zijn, zou zij bij de 5 patienten, bij wie de resorptie niet in gelijke mate afnam als de calciurie, schuil kunnen gaan onder een korrektie van een compensatoire hyperresorptie. Het is de vraag of de verschuiving van de calciumbalans in positieve richting (namelijk de combinatie van renale calciumretentie met een geringere afname van de intestinale calciumresorptie) tot ectopische calcificaties zou kunnen leiden. In de genoemde 5 gevallen zijn zij bij een behandelingsduur van 9.5 tot 26.5 maand (gemiddeld 19 maanden) niet waargenomen.

F. Konklusies

1. a) De methode van de bepaling van de intestinale calciumresorptie met behulp van ^{47}Ca is redelijk reproduceerbaar.
b) Er blijkt geen discrepantie te bestaan tussen de resorptie gemeten bij dezelfde personen aan de plasmaradioactiviteit uitgedrukt in % dosis en berekend uit het verschil van ^{47}Ca , oraal toegediend, en ^{47}Ca teruggevonden in de faeces die verzameld werden gedurende 6 dagen na de oraal toegediende dosis.
c) Er is een grote invloed van het elementaire calciumgehalte van de carrier op de intestinale calciumresorptie, gezien de grote onderlinge verschillen van resorptie bij personen onderzocht met 20 mg Ca resp. met 200 mg Ca als carrier.
d) Er blijkt slechts een geringe invloed te bestaan van een (matige) beperking van de opname van calcium met het dieet.
2. a) Patienten met IHC hebben als groep een hogere resorptie dan de kontrolegroep. Het blijkt voorts dat patienten met intestinale hyperresorptie zich aldus niet laten onderscheiden van patienten met een renale vorm van hypercalciurie. Het gevonden verschil in resorptie tussen patienten met IHC en de normale proefpersonen valt weg bij behandeling met chloorthalidon.
b) Longitudinaal bestudeerd blijkt bij de patienten met IHC de behandeling met een thiazidetype diureticum gedurende tenminste 9.5 maand vrijwel zonder uitzondering een daling van de resorptie te veroorzaken, zij het dat de daling van de calciurie niet in alle gevallen (slechts 2 van de 8) wordt geëvenaard door de daling van het produkt van het resorptie-

percentage en de geschatte opname van calcium met het dieet.

- c) Deze gegevens duiden erop dat tenminste 7 van de 8 aldus onderzochte patienten met IHC niet lijden aan een primaire intestinale hyperresorptie van calcium.

HOOFDSTUK 6

DE BEPALING VAN DE SNELHEID VAN DE CALCIUM "TURNOVER" ALS MAAT VOOR DE OMBOUWAKTIVITEIT VAN HET SKELET MET BEHULP VAN ^{47}Ca BIJ 2 PATIENTEN MET IHC VOOR EN TIJDENS BEHANDELING MET CHLOOR- THALIDON EN BIJ 2 PATIENTEN MET IHC ZONDER TUSSENTIJDSE BEHANDELING.

A. Inleiding en motivering van het onderzoek

Verschillende onderzoekers hebben met behulp van kinetische studies met radioactief calcium de ombouwaktiviteit van het skelet bij patienten met IHC nagegaan. Zo vonden Anderson e.a. (1967) bij 5 patienten een verhoogde "turnover" van calcium. Het beeld dat zij zagen paste bij wat gezien wordt bij patienten met hyperparathyreoïdie. Bovendien constateerden zij dat deze patienten in een negatieve calciumbalans waren. Het feit dat dit niet kon worden toegeschreven aan een excessieve uitscheiding met de faeces wijst erop dat het calciumverlies ten koste ging van het skelet.

Een soortgelijk onderzoek werd verricht door Liberman e.a. (1968) bij 9 patienten met IHC en 3 gezonde individuen. De poolgrootte varieerde bij de controles van 3640 tot 5400 mg (gemiddeld 4353 ± 925 mg), terwijl deze bij de patienten met IHC een spreiding vertoonde van 4030 tot 6240 mg (gemiddeld 5403 ± 707 mg). De snelheid van accretie van calcium in het skelet (kortweg botaccretie genoemd) varieerde van 499 tot 585 mg per dag met een gemiddelde van 535 ± 45 mg per dag bij de controles, terwijl zij bij de patienten met IHC van 689 tot 1061 mg per dag bedroeg (gemiddeld 792 ± 162 mg).

Ehrig e.a. (1974) gingen bij 22 patienten met IHC het effect na van langdurige behandeling met thiazide onder meer op de grootte van de Ca-dilutie "pool" gemeten na 24 uur. Deze dilutie "pool" moet niet verward worden met de snel uitwisselbare "pool" (zie verder) die berekend wordt door een mathematische analyse van de specifieke aktiviteitscurve van het calcium in het serum gedurende een tiendaagse periode, volgend op de toediening van de tracer.

Genoemde auteurs vonden een significante afname van de door hen gehanteerde dilutie "pool" na 24 uur tijdens toediening van thiazide in die 6 gevallen, bij wie de waarden vóór de behandeling hoog-normaal of verhoogd waren (gemiddeld 6633 ± 864 mg). Daarentegen werd geen significante verandering gezien bij 15 patienten, bij wie de betreffende "pool" vóór de behandeling normaal was (4600 ± 400 mg). Zij konkludeerden uit deze resultaten dat een verhoogde resorptie van bot als primaire stoornis bij IHC niet waarschijnlijk is. De auteurs vermelden geen gegevens van de calcium-(bot)accretie.

B. Vraagstellingen

Wij hebben getracht met de bepaling van de snelheid van de Ca (bot)accretie met behulp van ^{47}Ca de volgende *vraagstellingen* te beantwoorden:

1. Hoe is de snelheid van de calcium"turnover" onder invloed van langdurige behandeling (1 jaar) met chloorthalidon bij patienten die een duidelijke daling van de calciurie vertonen onder invloed van deze therapie?
2. Hoe is, ter controle, het verloop van de snelheid van de calcium "turnover" bij patienten die gedurende hetzelfde tijdsinterval niet behandeld zijn met chloorthalidon?
3. Verandert onder dezelfde omstandigheden de calcium"pool"-grootte bij de onder 2 en 3 genoemde individuen en zo ja, in welke richting?

C. Onderzochte patienten en methoden

4 Patienten met IHC, 3 mannen en 1 vrouw, in leeftijd variërend van 36 tot 57 jaar, werden twee maal onderzocht. Twee patienten kregen in de tussentijdse perioden van 6,5 resp. 12 maanden geen medicamenteuze of andere behandeling, terwijl de twee andere patienten in de tussen de twee bepalingen liggende periode van 12,5 maand behandeld werden met chloorthalidon. Deze medicatie werd 8

dagen voor het tweede onderzoek gestaakt. Het onderzoek hield een balansstudie in van 10 dagen, voorafgegaan door een inlooperperiode van 3 dagen. De faeces werden verzameld in tijdvakken van 2, 4 en 4 dagen of in twee van elk 5 dagen, terwijl de urine per 24 uur werd verzameld (zie fig. 6-2 tot en met 6-4). De nauwkeurigheid van de verzameling werd voor wat betreft de faeces gekorrigeerd met behulp van PEG (zie tabel 6-II tot en met 6-IV) en voor wat betreft de urine gekontroleerd met behulp van de uitscheiding van kreatinine. Voor een meer uitvoerige beschrijving van het balansonderzoek verwijzen we naar hoofdstuk 4, C.

Op de eerste balansdag werd 60 μCi "dragervrij" $^{47}\text{CaCl}_2$ in 1.2 ml 0.9% NaCl-oplossing (The Radiochemical Centre Amersham, England), met een specifieke activiteit van 330 μCi per mg Ca in de toevoerslang van een I.V. infuus van glucose 5% gespoten, waarna in 5 minuten nog 100 ml glucose 5% geïnfundeerd werd. De spuit en naald werden vóór en na vulling gewogen. Eén ml van de ^{47}Ca -oplossing werd als standaardoplossing gebruikt na toevoeging van 1 ml 0.1N HCl en verdunning met aqua bidest tot 100 ml. Gedurende de eerste dag werd 10 minuten, 1 uur, 2 uur, 3 uur, 4 uur, 6 uur en 12 uur na de injectie bloed afgenomen in heparine voor bepaling van de radioactiviteit in het plasma, terwijl dit in de volgende 10 dagen twee maal per dag geschiedde met intervallen van 12 uur. De radioactiviteit in plasmamonsters van 3 ml werd vergeleken met de activiteit van een standaard $^{47}\text{CaCl}_2$ -oplossing en omgerekend tot % dosis per liter plasma. In monsters urine van 3 ml werd eveneens met behulp van de standaard $^{47}\text{CaCl}_2$ oplossing de uitscheiding van ^{47}Ca berekend in % dosis, uitgescheiden per 24 uur. Van de faeces porties van de eerste 2 en de 4 daaropvolgende dagen werd na verdunning met aqua bidest en homogenisatie de radioactiviteit gemeten in een monster van ongeveer 3 gram en omgerekend in % dosis, uitgescheiden in 2, respectievelijk 4 dagen.

D. Berekening van de "pool" en de snelheid van de calcium accretie in het skelet

In principe gaan we uit van de berekening zoals die door Bauer e.a. (1957) en Wendeberg e.a. (1962) is beschreven. Als men de in het plasma gemeten radioactiviteit, uitgedrukt in % dosis per liter, semi-logaritmisch tegen de tijd uitzet, dan krijgt men na 2 dagen een lineair verloop dat uitgedrukt wordt door een formule $S_t = S_0 \cdot e^{-kt}$.

Hierbij nemen we aan dat het intraveneus toegediende ^{47}Ca zich na 2 dagen volledig vermengd heeft over de snel uitwisselbare compartimenten: het compartiment dat de intravasculaire, interstitiële en intracellulaire ruimten (weke delen) omvat en het snel uitwisselbare botcompartiment. In deze formule stelt St de gemeten plasma radioactiviteit voor op tijd t (ná 2 dagen) en So de geëxtrapoleerde waarde van St naar $t = 0$. K is de fractionele verdwijningssnelheid, te berekenen met de formule

$$k = \frac{0.693}{t_{1/2}}$$

waarbij $t_{1/2}$ uit de grafiek kan worden afgelezen.

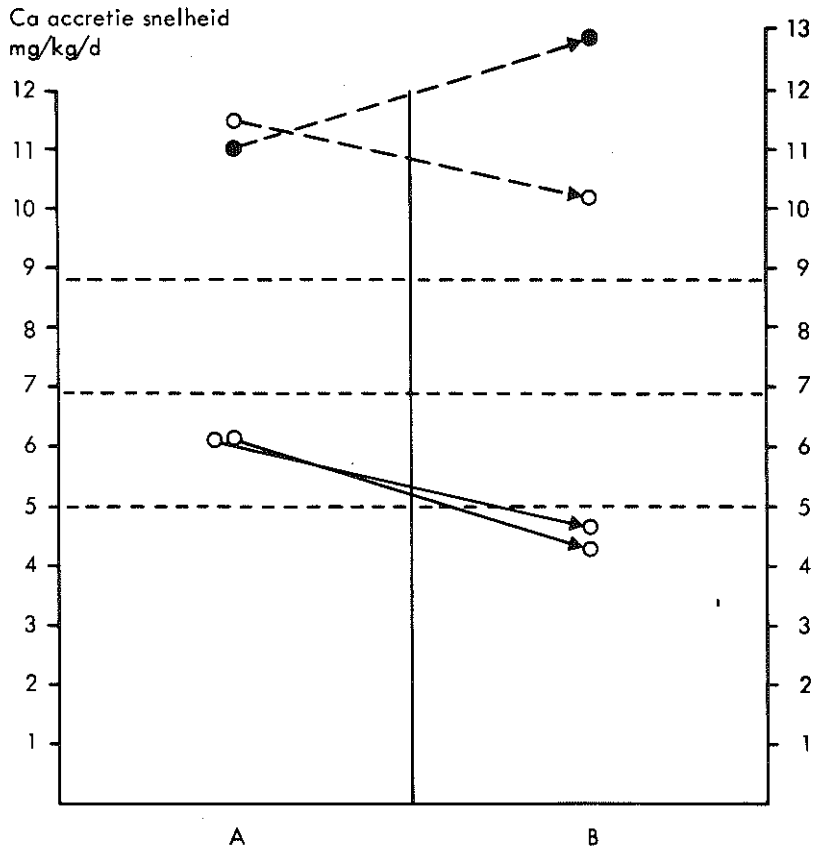
De klaring uit de snel uitwisselbare compartimenten tesamen (ook wel de calcium "space" S genoemd) is gelijk te stellen aan $S \times k = A + U$, waarin A de accretiesnelheid voorstelt en U de excretie (klaring naar de faeces K_f en naar de urine K_u). Deze bewering blijkt alleen te gelden, wanneer $t \geq 2$ dagen is. De "space" S wordt berekend door de toegediende dosis te delen door de geïntegreerde radioactiviteit per liter plasma van 0 tot 2 dagen en van 2 dagen tot oneindig. Deze geïntegreerde radioactiviteit is gelijk aan het totale oppervlak onder de curve die het verloop van de radioactiviteit in het plasma weergeeft. De geïntegreerde radioactiviteit van 0 tot 2 dagen wordt berekend door grafische integratie en van 2 dagen tot oneindig door integratie van de formule $St = So \cdot e^{-kt}$. De klaring naar faeces en naar urine wordt verkregen door de tussen twee tijdstippen in deze excreta gemeten radioactiviteit, uitgedrukt in % dosis, te delen door het oppervlak onder de genoemde curve tussen dezelfde tijdstippen, uitgedrukt in % dosis per liter \times tijd (zie appendix).

E. Resultaten

In tabel 5-I zijn de stralingsdoses opgegeven waarmee de patient belast wordt bij de bepaling van de snelheid van de calcium(bot)-accretie en de bepaling van de calcium "pool"-grootte met behulp van ^{47}Ca .

In fig. 6-1 en tabel 6-I zijn de resultaten van het kinetisch onderzoek met ^{47}Ca bij de 4 onderzochte patienten gegeven. Van deze patienten vertoonden er 2 een te hoge waarde voor de calcium accretiesnelheid, dat wil zeggen een waarde boven die van de accretiesnelheid, zoals door Dymling (1964) voor normalen is opgegeven,

vermeerderd met tweemaal de standaarddeviatie, bij gebruik van de uitdrukking mg per kg lichaamsgewicht per dag. Twee patiënten hadden een normale accretiesnelheid.



Figuur 6-1

Ca accretiesnelheid bij 2 patiënten met IHC vóór en tijdens behandeling met hygroton gedurende 12.5 maanden (o, getrokken lijnen) en bij 2 patiënten met IHC zonder medicamenteuze therapie (onderbroken lijnen) in de tussentijdse periode van 12 maanden (●) en 6½ maand (o).

De onderbroken horizontalen geven het normale gemiddelde \pm S.D. aan, gerapporteerd door Dymling (1964).

Tabel 6-I

Overzicht betreffende onderzoek naar snelheid van de calcium "turnover" m.b.v. ^{47}Ca bij 4 patienten met I.H.C.

| Patient | M/V | Leeftijd | Hygroton | Tijds- interval | Lichaams- gewicht kg | Ca-accretiesnelheid mg tot./dag | mg/kg/dag | Uitwisselbaar Ca ($^{47}\text{pool}^{100}$) mg tot. | mg/kg |
|-------------------------|-----|----------|----------|--------------------|-------------------------|------------------------------------|---------------|---|--------------|
| d.J. | M | 53 jr | a - | 12 mnd | a 70.0 | 778 | 11.1 | 7392 | 106 |
| | | | a' - | | a' 69.6 | 916 | 13.2 | 5994 | 86 |
| V. | M | 57 jr | a - | 6.5 mnd | a 60.8 | 699 | 11.5 | 6238 | 103 |
| | | | a' - | | a' 61.6 | 630 | 10.2 | 5030 | 82 |
| d.I.R. | V | 40 jr | a - | 12.5 mnd | a 72.2 | 451 | 6.3 | 5161 | 71 |
| | | | b + | | b 72.0 | 308 | 4.3 | 4334 | 60 |
| v.d.V. | M | 36 jr | a - | 12.5 mnd | a 79.5 | 491 | 6.2 | 6353 | 80 |
| | | | b + | | b 76.0 | 358 | 4.7 | 5353 | 70 |
| Normaalwaarden | | | | | | | | | |
| Dymling, 1964 n = 11 | | | | | | \bar{x} 431 | \bar{x} 6.9 | \bar{x} 4520 | \bar{x} 73 |
| Normaalwaarden | | | | | | SD 103 | SD 1.9 | SD 920 | SD 16 |
| Massin e.a., 1974 n = 7 | | | | | | \bar{x} 420 | \bar{x} 7.3 | \bar{x} 5516 | \bar{x} 96 |
| | | | | | | SD 163 | SD 3.4 | SD 901 | SD 27 |

Bij herhaling van het onderzoek na 12 resp. 6,5 maanden werd bij één van de 2 patienten die geen tussentijdse behandeling met chloorthalidon kregen, een toename van de accretiesnelheid berekend van 19% en bij de andere een afname van 11%. Ofschoon bij de 2 behandelde patienten de uitgangswaarde van de snelheid van de calcium (bot)accretie binnen het normale gebied lag, vertoonden zij in beide gevallen toch een afname onder behandeling met chloortha-

lidon. Bij alle 4 patienten zagen wij een daling van de calcium "pool" grootte. Bij de beide behandelde patienten hield de vermindering van de calcium "pool" geen gelijke tred met de daling van de accretiesnelheid (15 resp. 13% tegen 32 resp. 26%).

Indien we een correctie aanbrengen voor de uitscheiding van calcium in de urine, dan zien we bij de 2 patienten die tussentijds geen behandeling ondergingen een gelijkblijven resp. een toename (met 12%) van de accretiesnelheid terwijl de beide wel behandelde patienten een daling vertoonden van 16 resp. 14%.

De resultaten van de Ca- en P-balansstudies zijn voor één van de niet-behandelde en voor de beide behandelde patienten weergegeven in de fig. 6-2 tot en met 6-4 en in de tabellen 6-II tot en met 6-IV.

F. Diskussie

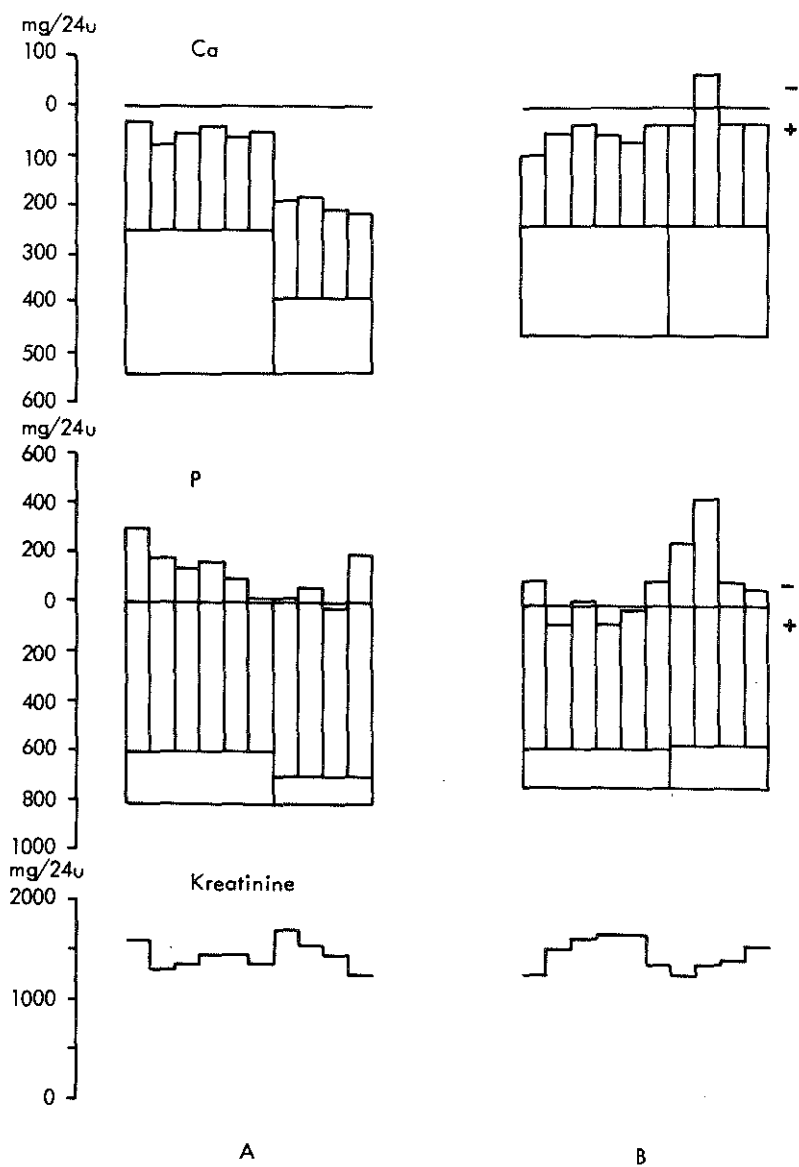
Indien we het effect van langdurige behandeling (12,5 maand) met chloorthalidon op de ombouwactiviteit van het skelet, gemeten met ^{47}Ca , bij 2 patienten met IHC vergelijken met het gedrag van deze ombouwactiviteit bij 2 patienten met IHC die zonder behandeling na 6,5 en 12 maanden opnieuw zijn onderzocht, worden we met een aantal problemen geconfronteerd:

a) met behulp van deze methode wordt slechts een indruk van de snelheid van de calcium(bot)accretie als maat voor deze ombouwactiviteit verkregen, terwijl de botresorptie hiermee niet rechtstreeks wordt bepaald.

Onder snelheid van de calciumaccretie verstaan we de snelheid waarmee de tracer zich uit de "pool" naar het bot verplaatst, nadat zij zich gelijkmatig over de hele "pool" verdeeld heeft.

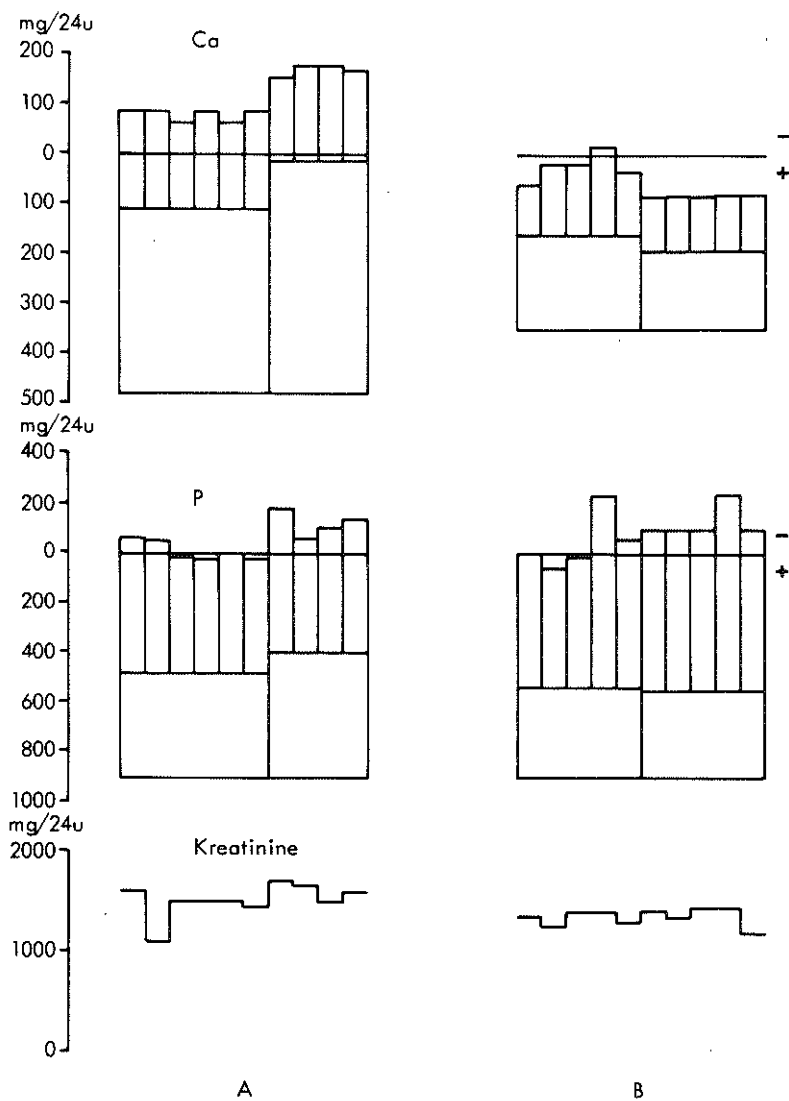
b) gezien de niet verwaarloosbare radioactieve belasting bij de bestudering van de calciumkinetiek met ^{47}Ca (zie tabel 5-I) zijn er weinig gegevens bekend over de reproduceerbaarheid van de bepaling van de calcium(bot)accretiesnelheid. Dymling vond in 1964 verschillen tussen twee of drie bepalingen bij gelijkblijvende omstandigheden bij dezelfde personen, die varieerden met 17 tot 20% ($n=3$), terwijl Lafferty en Pearson (1964) bij herhaald onderzoek een verschil tussen twee bepalingen vonden van gemiddeld 10% met een maximum van 13% ($n=15$).

c) het is de vraag of de oorzaak van de hypercalciurie bij de 2 onbehandelde patienten dezelfde is als die bij de 2 behandelde patienten. Zo blijkt dat de snelheid van de botaccretie bij de 2



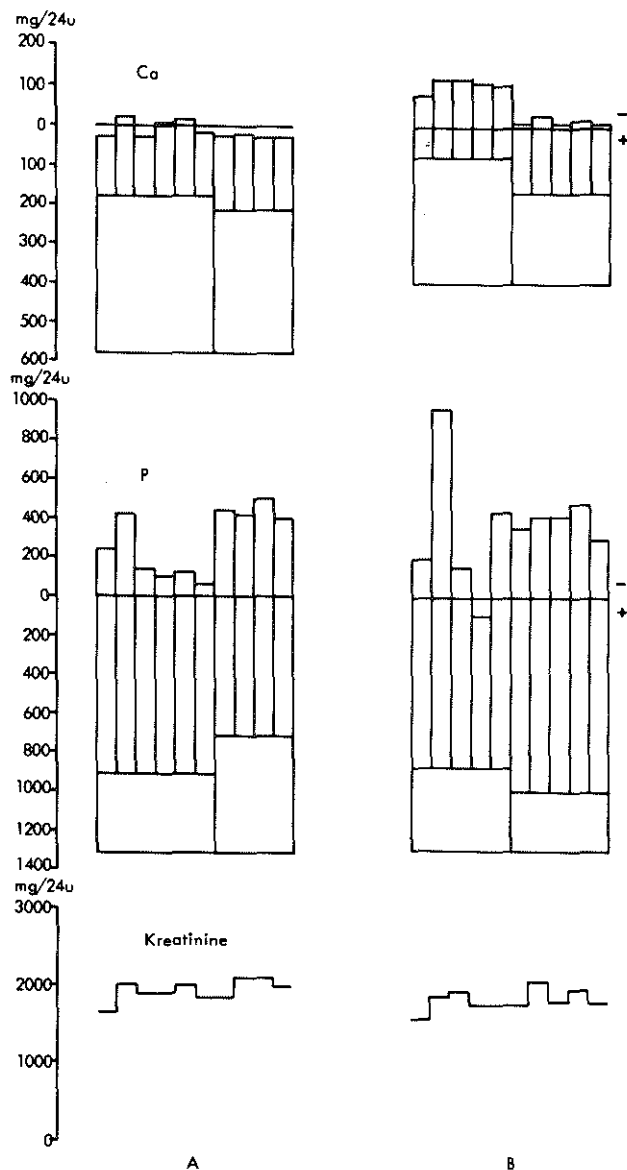
Figuur 6-2

- Ca- en P-balans tijdens de bepaling van de snelheid van de calcium(bot)-"turnover" met behulp van ^{47}Ca bij patient d.J.
- Idem na 12 maanden zonder tussentijdse medicamenteuze (of andere) behandeling.



Figuur 6-3

- Ca- en P-balans tijdens de bepaling van de snelheid van de calcium(bot)-"turnover" met behulp van ^{47}Ca bij patiente d.l.R. vóór behandeling met chloorthalidon.
- Idem na 12.5 maanden behandeling met chloorthalidon.



Figuur 6-4

- A. Ca- en P-balans tijdens de bepaling van de snelheid van de calcium(bot)-
"turnover" met behulp van ^{47}Ca bij patient v.d.V. vóór behandeling met
chloorthalidon.
B. Idem na 12.5 maanden behandeling met chloorthalidon.

Tabel 6-II
Ca- en P-balans (figuur 6-2)

| 1e balans (A) | | | | | | |
|---------------|-----------|--------|--------|------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Periode | mg/portie | mg/dag | %PEG | mg/dag gecorrigeerd | Intake-faecale excretie mg/dag | Balans mg/dag |
| I | Ca 514 | 86 | 29.8% | 289 | 536 - 289 = 247 | 536 - (289 + 198) = + 49 |
| | P 378 | 63 | | 211 | 822 - 211 = 611 | 822 - (211 + 760) = - 149 |
| II | Ca 479 | 120 | 83.1% | 144 | 536 - 144 = 392 | 536 - (144 + 195) = + 197 |
| | P 383 | 96 | | 115 | 822 - 115 = 707 | 822 - (115 + 796) = - 62 |
| 2e balans (B) | | | | | | |
| I | Ca 552 | 92 | 41.3% | 223 | 456 - 223 = 233 | 456 - (223 + 181) = + 52 |
| | P 404 | 67 | | 162 | 736 - 162 = 574 | 736 - (162 + 600) = - 26 |
| II | Ca 1119 | 280 | 121.9% | 230 | 456 - 230 = 226 | 456 - (230 + 224) = + 2 |
| | P 896 | 224 | | 184 | 736 - 184 = 552 | 736 - (184 + 770) = - 218 |

Tabel 6-III
Ca- en P-balans (figuur 6-3)

| 1e balans (A) | | | | | | |
|---------------|-----------|--------|-------|---------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Periode | mg/portie | mg/dag | %PEG | mg/dag gecorrigeerd | Intake-faecale excretie mg/dag | Balans mg/dag |
| I | Ca 2168 | 361 | 97.4% | 371 | 477 - 371 = 106 | 477 - (371 + 194) = - 88 |
| | P 2456 | 409 | | 420 | 930 - 420 = 510 | 930 - (420 + 486) = + 24 |
| II | Ca 1610 | 403 | 85.5% | 471 | 477 - 471 = 6 | 477 - (471 + 181) = - 175 |
| | P 1691 | 423 | | 494 | 930 - 494 = 436 | 930 - (494 + 530) = - 94 |
| 2e balans (B) | | | | | | |
| I | Ca 768 | 153 | 80.3% | 191 | 352 - 191 = 161 | 352 - (191 + 137) = + 24 |
| | P 1290 | 258 | | 321 | 855 - 321 = 534 | 855 - (321 + 583) = - 49 |
| II | Ca 662 | 132 | 85.0% | 156 | 352 - 156 = 196 | 352 - (156 + 116) = + 80 |
| | P 1312 | 262 | | 308 | 855 - 308 = 547 | 855 - (308 + 680) = - 133 |

Tabel 6-IV
Ca- en P-balans (figuur 6-4)

| 1e balans (A) | | | | | | |
|---------------|-----------|--------|--------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Periode | mg/portie | mg/dag | %PEG | mg/dag gecorrigeerd | Intake-faecale excretie mg/dag | Balans mg/dag |
| I | Ca 2745 | 458 | 117.0% | 391 | 575 - 391 = 184 | 575 - (391 + 181) = + 3 |
| | P 2796 | 466 | | 398 | 1391 - 398 = 921 | 1319 - (398 + 1103) = - 182 |
| II | Ca 424 | 106 | 29.3% | 362 | 575 - 362 = 213 | 575 - (362 + 192) = + 21 |
| | P 709 | 177 | | 604 | 1391 - 604 = 715 | 1319 - (604 + 1162) = - 447 |
| 2e balans (B) | | | | | | |
| I | Ca 1504 | 301 | 96.3% | 313 | 388 - 313 = 75 | 388 - (313 + 197) = - 122 |
| | P 2045 | 409 | | 425 | 1297 - 425 = 872 | 1297 - (425 + 1230) = - 358 |
| II | Ca 1051 | 210 | 96.4% | 218 | 288 - 218 = 70 | 388 - (218 + 188) = - 18 |
| | P 1453 | 291 | | 302 | 1297 - 302 = 995 | 1297 - (302 + 1394) = - 399 |

patienten die geen behandeling met chloorthalidon ondergingen hoger te zijn dan de normale waarden, zoals opgegeven zijn door Dymling (1964) nl. 778 resp. 699 mg Ca. per dag, terwijl de beide andere patienten vóór de behandeling met chloorthalidon een accretiesnelheid binnen de normale grenzen hadden (451 resp. 491 mg Ca per dag).

Indien we bij de interpretatie van onze gegevens met bovenstaande rekening houden, lijkt het gerechtvaardigd om de daling van de calcium accretiesnelheid met 26 resp. 32% bij de behandelde patienten mede als een gevolg van de behandeling te beschouwen.

De accretiesnelheid bij de niet behandelde patienten blijkt na 6,5 resp. 12 maanden een verschil te vertonen van -11% resp. +19%, d.w.z. binnen de normale variabiliteit van duplobepalingen zoals door Dymling (1964) is opgegeven, maar voor wat de laatste patient betreft buiten die, zoals is vermeld door Lafferty en Pearson in 1964.

De waarneming dat de uitscheiding van hydroxyproline in de 24-uurs urine bij een groep van 8 daarop onderzochte patienten met IHC onder langdurige behandeling met chloorthalidon tot 73,5% van de uitgangswaarde afneemt (zie hoofdstuk 3) is met bovenvermelde konklusie in overeenstemming. Hydroxyprolinepeptiden in de urine zijn onder meer afkomstig van collageenafbraak en de uitscheiding van deze peptiden in de urine is een goede maatstaf gebleken voor de snelheid van de turnover van het skelet (Birkenhäger, 1970). Ook Yendt (1970) vond bij langdurige toediening van hydrochloorthiazide een daling van de uitscheiding van hydroxyproline tot ongeveer tweederde van de uitgangswaarde.

De mogelijke veranderingen in "pool"grootte bij de intussen onbehandelde patienten (-19 resp. -20%) en die bij de intussen behandelde patienten (-15 resp. -13%) lagen binnen de variatiebreedten die bij duplobepalingen door Dymling (1964) en Lafferty en Pearson (1964) zijn gevonden.

Het ligt voor de hand zowel de snelheid van de botombouw bij idiopathische hypercalciurie als de invloed van langdurige behandeling met een thiazide-diureticum daarop mede te beoordelen aan de hand van kwantitatieve histologie van niet-ontkalkte botcoupes van een biopsie uit de crista iliaca. Dit zou met name moeten betreffen de botindex, de hoeveelheid osteoïed, het percentage van het oppervlak van de botbalkjes dat bedekt is met "actieve" osteoblasten en

het aantal osteoklasten (vgl. bv. Merz en Schenk, 1970). Hiertoe zijn van 6 patienten uit de beschreven "trial" biopten uit de crista iliaca van vóór zowel als tijdens de behandeling met chloorthalidon in studie. Daar deze morfometrische technieken nog in een ontwikkelingsstadium verkeren, zijn van dit type onderzoek nog geen resultaten beschikbaar.

G. Konklusies

1. Bij 2 van de 4 onderzochte patienten met IHC is de snelheid van de "turnover" van het skelet verhoogd. Hierbij gaan we uit van het feit dat de calcium(bot)accretiesnelheid een maat is voor de snelheid van de bot "turnover". Als bovengrens van normaal beschouwen we conform Dymling (1964) 637 mg Ca per dag. Gaan we uit van de normale waarden van Massin e.a. (1974) dan is bij 2 van de 4 patienten de accretiesnelheid groter dan het gemiddelde, vermeerderd met éénmaal de S.D.

2. Bij herhaalde bepaling van de calcium(bot)accretiesnelheid bij 2 patienten die in de tussenliggende periode (12,5 maanden) met chloorthalidon behandeld werden en die daarbij een daling van calciumuitscheiding in de urine van gemiddeld 29 resp. 49% vertoonden, werd een daling van de accretiesnelheid gevonden van 26 resp. 32%, ondanks het feit dat de accretiesnelheid tevoren in het normale gebied lag. Hiermee in overeenstemming is de waarneming bij een groep van 8 patienten die langdurig ($> 7,5$ maanden) met chloorthalidon behandeld werden, dat de uitscheiding van hydroxyproline in de 24-uurs urine onder invloed van de behandeling afnam tot 73,5% van de uitgangswaarde ($p < 0,01$, zie hoofdstuk 3).

3. Bij herhaalde bepaling van de calcium(bot)accretiesnelheid bij 2 patienten die tussentijds (namelijk gedurende 6,5 en 12 maanden) geen behandeling kregen, werd een verandering van deze snelheid gezien van -11% resp. $+19\%$. Deze verschillen zouden nog binnen de normale variatiebreedte, zoals Dymling deze in 1964 waarnam, komen te liggen.

4. Ondanks de beperkingen die een onderzoek van slechts 4 patienten ons t.a.v. de interpretatie van de resultaten oplegt, suggereren deze resultaten toch dat er door behandeling met chloorthalidon bij patienten met IHC een daling kan optreden van de botombouwactiviteit. Voor wat betreft de grootte van de calcium "pool"; zoals deze

door Bauer e.a. (1957) en Wendeberg e.a. (1962) werd gehanteerd, bracht behandeling met chloorthalidon geen grotere daling teweeg dan gevonden kan worden bij duplobepalingen zonder meer.

HOOFDSTUK 7

EEN ONDERZOEK MET BEHULP VAN EDTA NAAR DE SECRETIE VAN PARATHYREOÏED HORMOON BIJ PATIENTEN MET IHC EN NAAR DE MOGELIJKE INVLOED VAN LANGDURIGE BEHANDELING MET CHLOORTHALIDON OP DEZE SECRETIE.

A. Inleiding.

In hoofdstuk 2, IIC is reeds gewezen op de mogelijkheid dat IHC een uitingsvorm is van normocalcaemische hyperparathyreoidie (Wills e.a., 1965, Nichols en Flanagan, 1967, Adams e.a., 1970 en Scott e.a., 1972).

Bij de eerste beschrijving in 1953 van het ziektebeeld van IHC suggereerden Albright e.a. dat de toegenomen renale excretie van calcium aanleiding zou geven tot secundaire hyperparathyreoidie, welke laatste theorie Coe e.a. in 1973 meenden te kunnen bevestigen.

Voorts werd in hoofdstuk 4 de mogelijkheid geopperd dat langdurige behandeling met thiazide-diuretica aanleiding zou kunnen geven tot hyperplasie en adenoomvorming van de bijsschildklieren (Pickleman e.a., 1969, Paloyan e.a., 1969, en Balizet, 1973).

In verband met het feit dat, afhankelijk van de toegepaste radio-immunoassay, bij 20 tot 70% van de patienten met PHP een normale basale spiegel van iPTH in het serum gevonden wordt (Berson en Yalow, 1966, Lequin e.a., 1970 en Arnaud e.a., 1971), hebben wij de invloed van infusie van EDTA bestudeerd bij een controle groep, patienten met chirurgisch bewezen PHP, van wie ook enkele post-

operatief werden onderzocht, patiënten met hypercalcaemie door andere oorzaken en bij patiënten met IHC (Lockefeer e.a., 1974). Dit onderzoek ging uit van de bevindingen:

- a) dat de secretie van PTH bij PHP zich niet volledig autonoom gedraagt
- b) dat er een excessieve uitstorting van PTH is bij secundaire hyperplasie van de bijnieren van drachtige koeien, wanneer er spontaan hypocalcaemie ontstaat (Potts e.a., 1968).

B. Vraagstellingen van het onderzoek.

1. a. Is IHC inderdaad een uitingvorm van normocalcaemische PHP? of:
b. leidt IHC tot secundaire hyperparathyreoïdie?
(a en b zijn niet separaat te beantwoorden met de door ons gebruikte onderzoek methode).
2. Heeft langdurige behandeling met chloorthalidon invloed op de secretie van PTH, geprovoceerd door infusie met EDTA, en zo ja in welke richting?
In concreto: is het zo dat langdurige behandeling met chloorthalidon inderdaad hyperparathyreoïdie doet ontstaan of geeft langdurige behandeling met chloorthalidon daarentegen aanleiding tot involutie van eventueel hyperplastische glandulae parathyreoideae?

C. Patiënten (c.q. proefpersonen) en methode van onderzoek.

In het onderzoek werden 8 controles (gezonde individuen of patiënten zonder stoornissen die geacht kunnen worden het calcium-metabolisme te beïnvloeden), 28 patiënten met chirurgisch bewezen PHP (van wie er ook 5 postoperatief werden onderzocht), 7 patiënten met hypercalcaemie die niet veroorzaakt werd door PHP en 23 onbehandelde patiënten met nefrolithiasis op basis van IHC betrokken. Een deel van dit onderzoek is gepubliceerd (Lockefeer, Hackeng en Birkenhäger, 1974).

Intussen zijn de bevindingen bij nog 15 patiënten met IHC bij het onderzoek betrokken, terwijl anderzijds 1 patient met nefrolithiasis, niet veroorzaakt door IHC, uit vermelde publicatie niet in het hier te beschrijven onderzoek is opgenomen.

De verdeling van het geslacht en de leeftijd in de verschillende

groepen kan worden teruggevonden in tabel 7-I.

Bij 16 van de 23 patienten met IHC werd het onderzoek niet alleen verricht zonder behandeling met chloorthalidon (5 voor het begin van de therapie en 11 gemiddeld 12 maanden, variërend van 9 tot 18 maanden, na staken van de therapie) doch werd de PTH-secretie ook op dezelfde wijze bepaald tijdens behandeling met chloorthalidon gedurende gemiddeld 30 maanden, variërend van 9.5 tot 51 maanden. (Tabel 7-II in de appendix). Eén van deze 16 patienten (B.P.) is niet in de "trial" opgenomen, omdat de calciurie nauwelijks reageerde op de behandeling (daling van 5%).

Practische uitvoering van de test.

De patienten c.q. proefpersonen bleven nuchter vanaf 0 uur. Om 9 uur s'morgens werd het trinitriumzout van EDTA in een dosis van 50 mg per kg lichaamsgewicht in 500 ml 5% glucose per intraveneuze infusie toegediend in 2 uur. Aan het infuus werd 30 ml 2% novocaine toegevoegd (Parfitt, 1969). Bloedmonsters werden afgenomen vóór het inbrengen van het infuus en daarna iedere 30 minuten gedurende 2 tot 4 uur na het begin van de infusie, hierna iedere 2 uur tot 12 uur en vervolgens 24 uur na het begin van de EDTA infusie. Hierin werd PTH bepaald door middel van een heterologe radio-immunoassay, opgewekt met runder parathyreoïd hormoon (Lequin e.a., 1970) en het totaal calciumgehalte door complexometrische titratie. (Normaal tussen 9.0 en 10.6 mg per 100 ml).

Indertijd (Schopman e.a., 1970) variëerden de normale waarden van iPTH in het serum bij 77 gezonde personen van niet aantoonbaar (< 25) tot 415 pg runderparathyreoïd hormoon aequivalent per ml.

De gevoeligheid van de bepaling is 2.3 pg aeq. per 100 μ l in de assay. Bij 5 patienten met PHP die een excessieve uitstorting van PTH op toediening van EDTA te zien geven (zie verder), werd een parallelisme met de standaardcurve van het runder hormoon gevonden.

D. Resultaten.

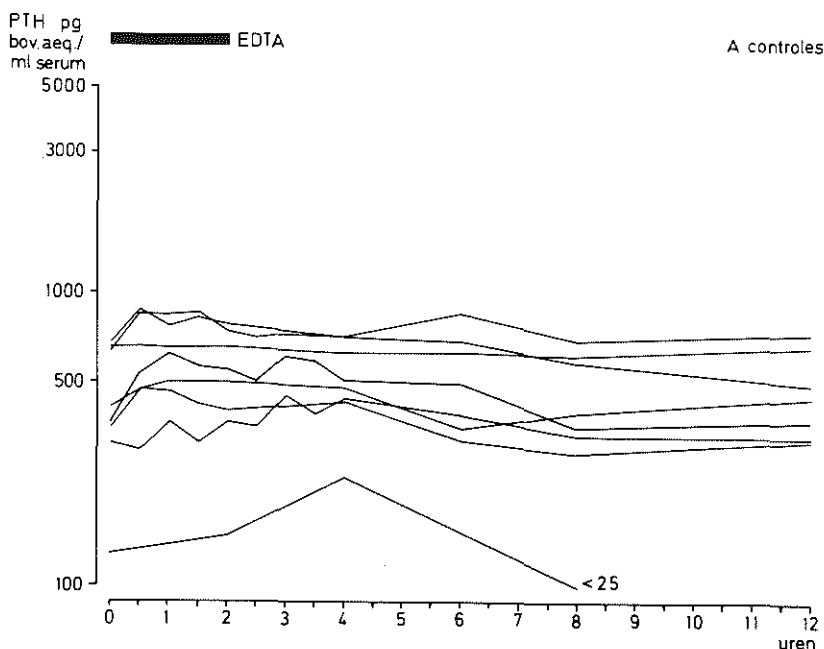
Zoals reeds eerder is vermeld, werd bij de gebruikte radio-immunoassay de bovengrens van het normale gebied van de basale spiegel van iPTH in het serum aanvankelijk gesteld op 415 pg runder hormoon aequivalent per ml. Wij vonden echter in dit onderzoek als gemid-

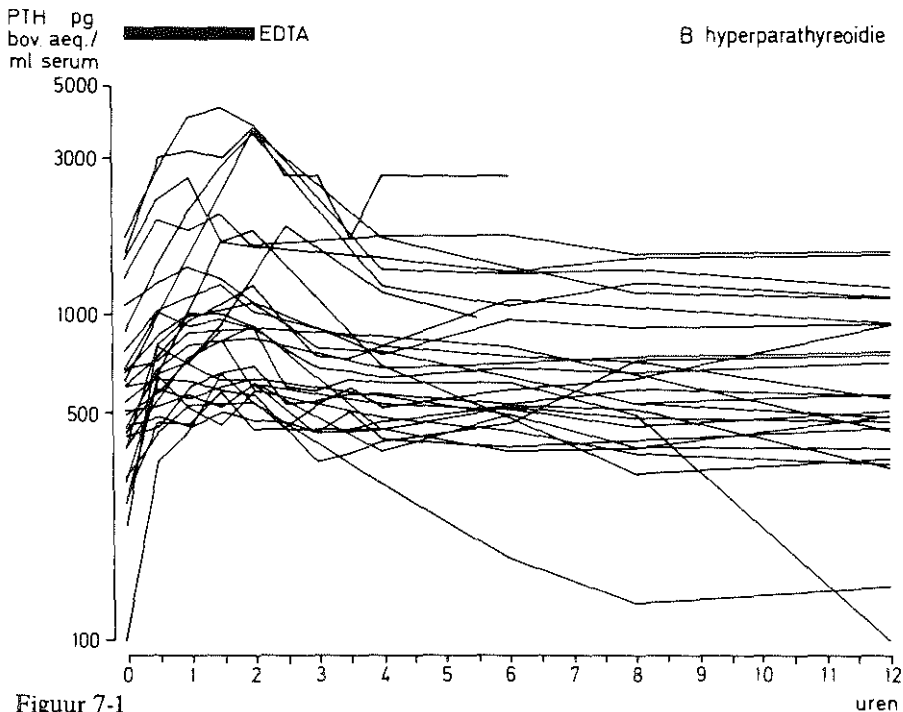
Tabel 7-I

| | M | V | | Leeftijd | Nuchter Ca mg/100 ml | Δ Ca mg/100 ml | Nuchter PTH pg bov. eq/ml | Δ PTH pg bov. eq/ml |
|--|----|----|----------------------------|---------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| I Controles | 8 | — | gem. \pm SD Spreiding | 44 27 - 58 | 9.85 \pm 0.48 9.24 - 10.52 | 2.30 \pm 0.89 1.52 - 4.36 | 441 \pm 196 130 - 670 | 149 \pm 90 10 - 270 |
| II Nefrolithiasis (IHC) | 18 | 5 | gem. \pm SD Spreiding | 40 21 - 61 | 10.05 \pm 0.41 8.84 - 10.44 | 1.76 \pm 0.49 0.72 - 2.56 | 611 \pm 549 130 - 2885 | 136 \pm 76 45 - 295 |
| III Primaire hyper- parathyreoidie (PHP) | 8 | 20 | gem. \pm SD Spreiding | 53 24 - 72 | 11.94 \pm 1.05 10.56 - 14.44 | 2.22 \pm 0.71 0.72 - 3.80 | 664 \pm 449 < 25 - 790 | 813 \pm 879 25 - 3025 |
| IV PHP postoperatief | 2 | 3 | gem. \pm SD Spreiding | 44 26 - 59 | 9.60 \pm 0.89 8.36 - 10.32 | 2.06 \pm 0.70 1.12 - 2.80 | 490 \pm 177 320 - 780 | 131 \pm 83 20 - 225 |
| V Hypercalcaemie niet veroorzaakt door PHP | 5 | 2 | gem. \pm SD Spreiding | 57 37 - 72 | 11.75 \pm 1.65 9.48 - 13.60 | 1.91 \pm 1.07 0.56 - 3.60 | 481 \pm 187 200 - 730 | 69 \pm 49 0 - 130 |

delde basale spiegels van iPTH in de controle groep, de groep van patienten met IHC, de groep van patienten met PHP na parathyreoïdectomie en de groep van patienten met hypercalcaëmie niet veroorzaakt door PHP respectievelijk 441, 611, 490 en 481 pg aeq. per ml. De hoogste basale spiegels waren voor de verschillende groepen respectievelijk 670, 865 (met uitzondering van 2 patienten met een spiegel van 2885 en van 1120 pg aeq. per ml), 780 en 730 pg runderhormoon aeq. per ml.

Indien wij op grond van deze getallen 865 pg runder PTH aeq. per ml als de bovengrens van het normale beschouwen dan hebben slechts 6 van de 28 patienten met PHP die door ons onderzocht werden, een verhoogde basale spiegel van iPTH in het serum, terwijl 2 van de 23 patienten met IHC eveneens een duidelijke verhoogde basale spiegel van PTH in het serum vertoonden.





Figuur 7-1

Het verloop van de concentratie van iPTH in het plasma (semilogarithmisch uitgezet op de Y-as), gedurende en na EDTA, tegen de tijd

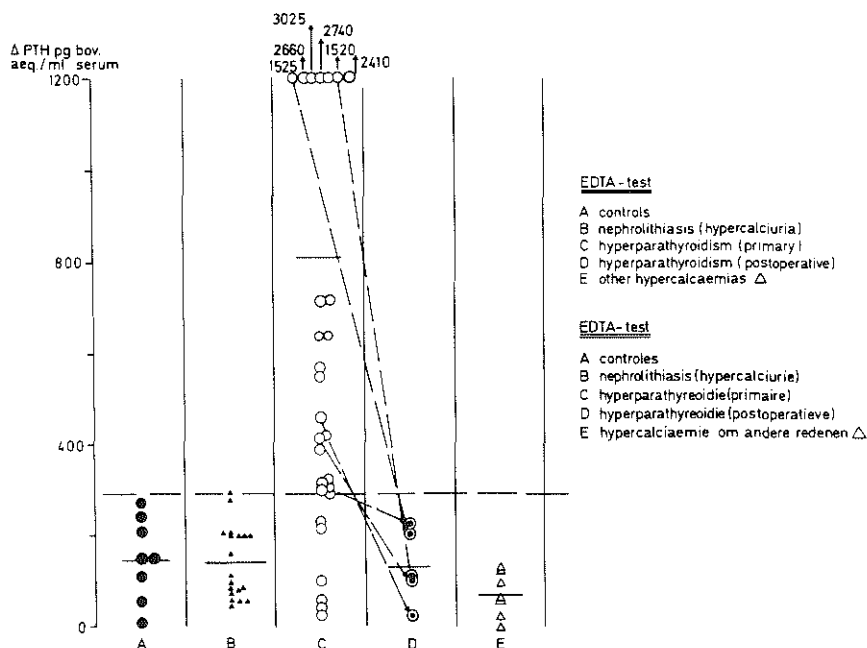
A. Bij controles.

B. Bij patienten met PHP.

In fig. 7-1 is de uitstorting van PTH in het serum als gevolg van de verlaging van het serum calcium gehalte door toediening van EDTA semilogarithmisch uitgezet tegen de tijd. In het merendeel van de gevallen van PHP werd het hoogste niveau van PTH bereikt aan het einde of 30 minuten voor het einde van de EDTA-infusie, ofschoon dit in enkele gevallen ook reeds 30 minuten na het begin van de infusie gezien werd.

Indien we de maximale secretie van PTH als gevolg van de toediening van EDTA uitdrukken als ΔPTH (dat wil zeggen het verschil tussen de hoogste spiegel van iPTH in het serum tijdens EDTA toediening en het basale iPTH-gehalte), dan vinden we als gemiddelde waarde voor de controle groep 149 ± 90 pg aeq. per ml, voor de

patienten met IHC 136 ± 76 pg aeq. per ml, voor de patienten met PHP preoperatief 813 ± 879 pg aeq. per ml, voor 5 patienten uit deze groep postoperatief 131 ± 83 pg aeq. per ml en voor de groep van patienten met hypercalcaemie door andere oorzaken dan PHP 69 ± 49 pg aeq. per ml (zie tabel 7-I). De Δ PTH had voor de controle-groep een bovengrens van 270, voor de groep onbehandelde patienten met IHC 295, voor de groep wegens PHP geopereerde patienten 230 en voor de groep hypercalcaemie door andere oorzaken dan PHP 130 pg aeq. per ml.



Figuur 7-2

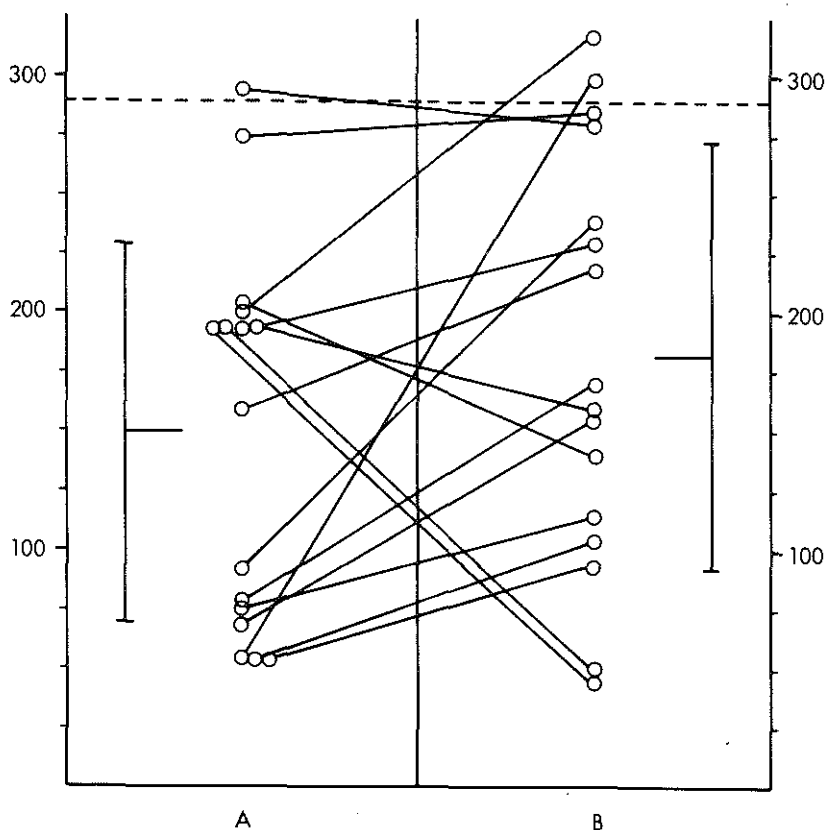
De maximale toename van iPTH in het plasma (Δ PTH) gedurende EDTA-infusie bij de 5 onderzochte groepen.

Fig. 7-2 toont dat 22 van de 28 patienten met PHP een Δ PTH hadden van 290 pg runder PTH aeq. per ml of meer. De gemiddelde waarde van de Δ PTH van de groep patienten met PHP bleek statistisch hoger te liggen dan de Δ PTH van iedere andere groep afzonderlijk ook dan die van de groep van patienten met IHC ($p < 0,001$),

terwijl de Δ PTH-waarden van de overige groepen onderling niet significant verschilden (Student's t-test).

Er werd geen enkel significant verschil gevonden tussen de gemiddelde basale iPTH-spiegels van het bloed bij paarsgewijze vergelijking van de verschillende groepen.

Δ PTH pg bov eq /ml serum



Figuur 7-3

De maximale toename van iPTH in het plasma (Δ PTH) gedurende EDTA-infusie bij 16 patiënten

A. Zonder behandeling met chloorthalidon

B. Tijdens behandeling met chloorthalidon

In fig. 7-3 en tabel 7-II in de appendix wordt een overzicht gegeven van de 16 patienten met IHC die zonder en met behandeling met chloorthalidon zijn onderzocht. De gemiddelde waarde voor de Δ PTH bedroeg voor de periode, waarin de patienten niet behandeld werden, gemiddeld 150 ± 81 pg runder PTH aeq. per ml (variërend van 55 tot 295), terwijl de Δ PTH tijdens behandeling met chloorthalidon gemiddeld 182 ± 89 pg runder PTH aeq. per ml bedroeg, met een variatie van 50 tot 320. Er bestaat tussen de Δ PTH in de perioden zonder resp. met behandeling geen significant verschil. Dit geldt ook wanneer de vergelijking van de perioden zonder en met behandeling wordt beperkt tot die 5 patienten, bij wie het onderzoek zonder behandeling voorafging aan het onderzoek tijdens behandeling. Evenmin werd een significant verschil gezien tussen de basale iPTH-spiegels bij de onbehandelde en behandelde patienten: 611 resp. 634 pg runder PTH aeq. per ml. 2 Patienten (nr 14, A.D. en nr 22, A.Kr-F) hadden een "borderline" Δ PTH waarde (320 resp. 300 pg runder PTH aeq. per ml) alleen tijdens behandeling met chloorthalidon. Een van deze laatste 2 patienten (A.Kr-F) had zowel in de periode zonder als in de periode met behandeling een duidelijk verhoogde basale spiegel van iPTH (2885 resp. 2215 pg runder PTH aeq. per ml).

Patiente nr 23, W.K.-M., vertoonde eveneens duidelijk verhoogde basale spiegels van iPTH, maar bij haar lag de Δ PTH in beide perioden van onderzoek binnen de normale grenzen (80 resp. 170 pg runder PTH aeq. per ml).

E. Discussie.

Uitgaande van het feit dat zowel bij primaire (Potts e.a., 1971, Murray e.a., 1972 en Lockefeer e.a., 1974) als bij secundaire hyperparathyreoidie (Bouillon, 1973) in het overgrote deel van de gevallen een excessieve uitstorting van PTH geprovoceerd wordt door verlaging van het geïoniseerd calciumgehalte van het bloed door middel van infusie van EDTA, hebben wij met behulp van EDTA-infusies nagegaan of IHC mogelijk een uitingvorm is van normocalcaemische PHP, zoals gesuggereerd door Wills e.a., (1965), Nichols en Flanagan (1967), Adams e.a. (1970) en Liberman en de Vries (1971) dan wel aanleiding geeft tot secundaire hyperparathyreoidie (Albright e.a., 1953 en Coe e.a., 1973).

Het is niet bekend of met de gebruikte radio-immunoassay het

natieve hormoon en/of één of meer klievingsproducten ervan worden bepaald (Segre e.a., 1972 en Arnaud e.a., 1974). Gezien het verloop van de iPTH-concentratie met de tijd na een uitstorting van PTH is het waarschijnlijk dat fragmenten met een plasma halfwaardetijd in de orde van grootte van enige uren tot enkele dagen (C-terminale peptiden) tenminste worden meebepaald. In weerwil van de genoemde onzekerheid moet een supranormale "respons" van iPTH als bewijzend voor het bestaan van primaire dan wel secundaire hyperparathyreoidie beschouwd worden.

Als we de grens voor deze excessieve uitstorting van iPTH op 290 pg runder PTH aeq. per ml boven de basale spiegel (Δ PTH) stellen, dan trad bij 22 van de 28 patienten met PHP een overmatige secretie van PTH op, terwijl bij 6 patienten met PHP een Δ PTH binnen het normale gebied gevonden werd (Zie fig. 7-2). Het uitblijven van een hyperreactie van de vergrote bijschildklier(en) bij deze patienten is moeilijk te verklaren. Mogelijk is de normale Δ PTH in deze gevallen het gevolg van een onvoldoende prikkel (i.c. een onvoldoende daling van het serumcalcium als gevolg van de infusie van EDTA) om de hypersecernerende bijschildklieren tot extra uitstorting van PTH aan te zetten, eventueel tengevolge van een in sterker mate veranderde prikkeldrempel voor de secretie van PTH dan in de andere gevallen van PHP.

De bevinding dat de gemiddelde Δ PTH in de groep van patienten met PHP significant hoger is dan die in de controlegroep en die in alle andere onderzochte groepen én dat de gemiddelde Δ PTH in de groep van onbehandelde patienten met IHC niet verschilt van die in de controlegroep wijzen erop dat het bestaan van normocalcaemische hyperparathyreoidie noch van secundaire hyperparathyreoidie bij patienten met IHC waarschijnlijk is. Vermelding verdient in dit verband ook dat bij géén van de in totaal 23 aldus onderzochte onbehandelde patienten met IHC een "hyperrespons", zoals gezien bij PHP (en door anderen bij secundaire hyperparathyreoidie), is gevonden.

Bij 2 patienten (nr 14 A.D. en nr 22 A.Kr.-F.) die 12 resp. 9 maanden behandeld waren met chloorthalidon, zagen we een Δ PTH in het overgangsgebied tussen normaal en supranormaal (320 resp. 300 pg runder PTH aeq. per ml), terwijl de Δ PTH in de onbehandelde periode bij beide patienten in het normale gebied lag (200 resp. 55 pg aeq. per ml). Bij één van deze patienten (A.Kr.-F.) vonden we

bovendien in beide perioden excessief hoge basale spiegels van iPTH. Geen van beide patienten vertoonden overigens verschijnselen die het bestaan van hyperparathyreoidie zouden kunnen bevestigen.

Deze resultaten zouden ons tot de konklusie kunnen verleiden dat in incidentele gevallen de bijschildklieren hyperreactief kunnen worden na langdurige behandeling met chloorthalidon. Dit is overigens geen regel, gezien het feit dat er geen significant verschil gevonden werd tussen de gemiddelde Δ PTH in de onbehandelde en behandelde periode (150 resp. 182 pg runder PTH aeq. per ml, fig. 7-3, tabel 7-II).

De bevinding van Pickleman e.a. (1969) bij dier experimenten en van Paloyan e.a. (1969) en Balizet (1973) bij onderzoek van patienten met hypertensie dat langdurige behandeling met thiazide-diuretica leidt tot hyperplasie van meerdere bijschildklieren of vergroting van één bijschildklier, kunnen we dan ook niet bevestigen. Evenmin zien we een daling van de basale spiegels van iPTH in het bloed bij langdurige behandeling met chloorthalidon, zoals Coe e.a. (1973) vonden bij weliswaar kortdurende behandeling met thiazide, noch van de Δ PTH.

Deze bevinding komt overeen met die van Stote e.a. (1972) die bij 9 proefpersonen geen verandering konden aantonen van het basale iPTH na behandeling gedurende 25 dagen met 100 mg hydrochloor-thiazide daags.

F. Konklusies.

1. In tegenstelling tot de basale iPTH spiegel bleek de gemiddelde Δ PTH van de groep van 28 patienten met PHP significant hoger dan die van een controle groep ($p < 0.05$) en een groep onbehandelde patienten met IHC ($p < 0.001$), terwijl deze waarden voor de beide laatste groepen onderling niet verschilden. Onder 23 onbehandelde patienten met IHC kwam geen "hyperrespons" voor.
In de groep patienten met PHP ontbrak een "hyperrespons" bij 6 van de 28 patienten.
2. Gezien het feit dat de gemiddelde Δ PTH in de groep van onbehandelde patienten met IHC niet significant verschilt van die bij dezelfde patienten na gemiddeld 30 maanden behandeling met chloorthalidon, is het niet waarschijnlijk dat langdurige toedie-

ning van chloorthalidon aanleiding geeft tot hyperparathyreoidie. Evenmin werd een daling gezien van de gemiddelde Δ PTH noch een verandering van de gemiddelde basale spiegel van iPTH in het plasma.

SAMENVATTING

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van de verschillende theorieën omtrent de vorming van calciumhoudende stenen: kristallisatie van anorganisch materiaal om een organische kern heen (matrix - nucleatietheorie), vorming van een anorganische kern, bestaande uit brushiet, waaromheen weer kristallisatie van calciumfosfaat of van calciumoxalaat plaatsvindt (precipitatie - kristallisatietheorie) of de afwezigheid van stoffen die een neerslag van calciumzouten remmen ("inhibitory-absence" theorie).

Idiopathische hypercalciurie (IHC) moet als een belangrijke oorzaak beschouwd worden van het ontstaan van calciumhoudende stenen (20-40%). Volgens de huidige opvattingen bevat IHC een verzameling van ziektebeelden die normocalcaemie en hypercalciurie gemeen hebben. Tot deze ziektebeelden zouden kunnen behoren een primair verhoogde intestinale resorptie van calcium met secundair een verhoogde excretie van calcium in de urine ("hyperabsorbers"), een primair verhoogde uitscheiding van calcium in de urine met secundair een verhoogde intestinale resorptie van calcium ("renale vorm" van hypercalciurie), een normocalcaemische vorm van primaire hyperparathyreoïdie en een primair verhoogde botombouw-activiteit e causa ignota.

De behandeling van niersteenlijden op basis van IHC berust op verschillende principes: een ruime inname van vocht verlaagt de concentratie van de steenvormende mineralen in de urine. Een absolute vermindering van de intestinale resorptie van calcium hetzij door een geringe inname van calcium met het dieet (zuivelvrij dieet) hetzij door de toediening van stoffen die de opname van calcium in het maag-darmkanaal remmen zal vooral bij de "hyperabsorbers" de calciurie doen verminderen. Ook anorganisch fosfaat doet de intesti-

nale resorptie van calcium afnemen, terwijl deze substantie ook de uitkristallisatie van calciumfosfaat en calciumoxalaat in de urine remt door de vorming van pyrofosfaat. Een soortgelijke werking hebben de difosfosfaten. De toepassing van deze stoffen bevindt zich echter, gezien hun vele bijwerkingen, nog in een experimenteel stadium. Tenslotte wordt therapeutisch gebruik gemaakt van thiaziden en chloorthalidon. Deze diuretica doen de uitscheiding van calcium in de urine afnemen.

In hoofdstuk 3 wordt een beschrijving gegeven van een in 1968 opgezette "trial". Het betreft 30 patienten met niersteenlijden op basis van IHC die gedurende gemiddeld 2.9 jaar behandeld werden met chloorthalidon en een zuivelvrij dieet.

Bij 19 van deze 30 patienten werd de medicamenteuze therapie na gemiddeld 2.6 jaar behandeling gestaakt ter bestudering van een controleperiode. De duur van deze periode was op 1 januari 1975 gemiddeld 1.4 jaar.

We zagen in de behandelingsperiode een gemiddelde daling van de UV_{Ca} met $37 \pm 11\%$ van de uitgangswaarde, terwijl de UV_p vrijwel onveranderd bleef. Bij 23 van de 30 patienten (77%) zagen we op klinische gronden een verbetering optreden van het ziekteproces tijdens de behandeling met chloorthalidon. Bij de 7 patienten die geen verandering vertoonden van het klachtenpatroon, daalde de calciurie significant minder dan bij de genoemde 23 patienten (28 resp. 40% van de uitgangswaarde). Slechts bij 2 van de 30 patienten werd in de behandelingsperiode röntgenologisch nieuwvorming van stenen of aangroei van bestaande stenen gezien. Bij 4 van de 19 patienten namen de klachten in de periode na het staken van de behandeling met chloorthalidon toe, ondanks het feit dat er röntgenologisch geen nieuwvorming van stenen aangetoond kon worden. Dit laatste was wel het geval bij 3 anderen van de groep patienten bij wie de behandeling gestaakt was. Bij geen van de 30 patienten behoefde de medicamenteuze therapie onderbroken te worden wegens bijwerkingen van het diureticum. Het serumcalcium- en serumfosfaatgehalte bleef in de behandelingsperiode onveranderd, terwijl het urinezuurgehalte van het bloed met gemiddeld 0.96 mg% toenam.

Er zijn verschillende hypothesen omtrent het mechanisme van de verlaging van de calciurie o.i.v. thiaziden - diuretica (hoofdstuk 4):

1) een toegenomen terugresorptie van Ca parallel aan die van Na in dat deel van het nephron dat niet aan de inwerking van het diureticum bloot staat, 2) een potentiëring van de werking van PTH op de nier, hetzij rechtstreeks, hetzij via een remming van fosfodiësterase in de niertubuluscellen, 3) een stimulatie van de secretie van bijschildklierhormoon, 4) een verschuiving in het zuur-base-evenwicht in de richting van een extracellulaire alkalose of 5) een rechtstreekse invloed van de aanwezigheid van thiaziden in het lumen van de tubulus op de terugresorptie van Ca.

Bij 2 gezonde personen, 2 patienten met IHC, 1 patient met chirurgische bewezen PHP en 1 patiente met hypoparathyreoidie, ontstaan na strumectomie, hebben wij met balansstudies getracht de vraag te beantwoorden of repletie van Na in die mate dat een positieve cumulatieve Na-balans verkregen wordt (onder voortzetting van de toediening van thiaziden), de afname van de calciumexcretie in de urine als gevolg van de toediening van hydrochloorthiazide geheel of gedeeltelijk te niet doet. Voorts gingen we na of suppletie van Na in de vorm van NaCl de verminderde calciurie in sterkere mate corrigeert dan die deels in de vorm van NaHCO_3 . Bij repletie van Na uitsluitend in de vorm van NaCl zagen we een stijging van de calciurie (b.v. uitgedrukt als $\text{UV}_{\text{Ca}}/\text{GFR}$) ten opzichte van de voorafgaande depletieperiode optreden, maar de calciurie bleef significant lager dan vóór de toediening van het diureticum. Bij repletie van Na voor meer dan de helft in de vorm van NaHCO_3 parenteraal trad in het geheel geen stijging van de $\text{UV}_{\text{Ca}}/\text{GFR}$ op ten opzichte van die in de voorafgaande depletieperiode. Gedurende de toediening van hydrochloorthiazide traden geen consistente veranderingen op in de spiegels van iPTH in het plasma. Evenmin werd er een verandering gezien in de uitscheiding van hydroxyproline in de urine. Bij de patiente met hypoparathyreoidie had de toediening van chloorthalidon geen invloed op de calciurie.

De intestinale resorptie van calcium werd met behulp van intraveneuze toediening van ^{47}Ca bepaald bij een controlegroep van 14 personen, 15 onbehandelde patienten met nefrolithiasis op basis van IHC en 10 patienten met dezelfde aandoening die langdurig behandeld waren met chloorthalidon (hoofdstuk 5).

We vonden de volgende waarden: 25.4 ± 9.05 , 38.3 ± 9.85 resp. $28.8 \pm 8.60\%$ dosis. De betrouwbaarheid van de methode werd getest

bij 3 gezonde personen met behulp van "recovery" van de radioactiviteit van de oraal gegeven dosis ^{47}Ca in de faeces, verzameld gedurende 6 dagen na het geven van de tracer. Het verschil bedroeg gemiddeld 0.83% dosis. Voorts werd bij 2 normale proefpersonen en bij 1 patient met IHC de resorptie van calcium in dulplo bepaald met een tussenruimte van resp. 7 weken, 2 en 3 maanden. Dit leverde een variatie van gemiddeld 2.6% dosis op. Bij 4 normale individuen en 1 patient met IHC bleek het gebruik van een zuivelvrij dieet de intestinale resorptie van calcium niet significant te verhogen. Eveneens is het effect van behandeling met chloorthalidon op de intestinale resorptie van calcium longitudinaal nagegaan door herhaalde meting met 200 mg Ca als "carrier" bij 8 patienten met IHC en met 50 mg Ca als "carrier" bij nog eens 3 patienten met IHC die gemiddeld 20.4 resp. 43.0 maanden met chloorthalidon behandeld waren. We zagen in de eerste groep een significante daling van 36.5 ± 5.9 naar $28.0 \pm 9.5\%$ dosis. Bij deze groep patienten werd voorts nagegaan of de daling van de calciurie geëvenaard werd door de daling van het produkt van het resorptiepercentage en de geschatte opname van calcium met het dieet. Bij slechts 2 van de 8 patienten was dit het geval. Eén van de 8 patienten vertoonde in het geheel geen daling van de intestinale calciumresorptie. Deze gegevens duiden erop dat tenminste 7 van de 8 aldus onderzochte patienten zeer waarschijnlijk niet lijden aan een primaire intestinale hyperresorptie van calcium.

Het effect van langdurige behandeling (12.5 maanden) met chloorthalidon op de ombouwactiviteit van het skelet, gemeten met ^{47}Ca volgens de methode van Bauer e.a. (1957) en Wendeberg e.a. (1962), werd bij 2 patienten met IHC onderzocht (hoofdstuk 6).

We vergeleken dit effect met het gedrag van deze ombouwactiviteit bij 2 patienten met IHC die zonder behandeling opnieuw zijn onderzocht. Bij de 2 behandelde patienten werd een daling van de calcium(bot)accretiesnelheid van 26 resp. 32% gezien. De accretiesnelheid bleek bij de niet behandelde patienten na 6.5 resp. na 12 maanden een verschil te vertonen van -11% resp. $+19\%$ d.w.z. binnen de normale variabiliteit zoals door Dymling (1964) is opgegeven. De resultaten suggereren dat er door behandeling met chloorthalidon bij patienten met IHC een daling kan optreden van de ombouwactiviteit van het bot. Hiermee stemt de bevinding overeen dat bij de 8 patienten uit de "trial" bij wie we dit onderzochten, de

uitscheiding van hydroxyproline in de 24-uurs urine onder invloed van behandeling met chloorthalidon significant afnam.

Ondermeer om na te gaan of IHC mogelijk toch een uitingsvorm is van normocalcaemische PHP, hebben we de secretie van PTH na provocatie met EDTA-infusie onderzocht bij een kontrolegroep van 8 personen, 28 patienten met chirurgisch bewezen PHP (van wie er ook 5 postoperatief werden onderzocht), 7 patienten met hypercalcaemie die niet veroorzaakt werd door PHP en 23 onbehandelde patienten met nefrolithiasis op basis van IHC (hoofdstuk 7).

Terwijl de gemiddelden van de basale iPTH-spiegels van het bloed bij paarsgewijze vergelijking van de verschillende groepen niet significant van elkaar afweken, bleek de gemiddelde waarde van de maximale toename van iPTH (Δ PTH) van de groep patienten met PHP significant hoger te liggen dan de Δ PTH van iedere groep afzonderlijk, ook dan die van de groep patienten met IHC. De Δ PTH-waarden van de overige groepen verschilden onderling niet significant. Indien we voor de Δ PTH de bovengrens van het normale gebied stellen op 290 pg runder PTH aeq. per ml, dan trad bij 22 van de 28 patienten met PHP een "hyperrespons" op, terwijl dit bij geen van de 23 onbehandelde patienten met IHC het geval was. Deze bevinding maakt het bestaan van normocalcaemische PHP als oorzaak van IHC minder waarschijnlijk.

Bij 16 van de 23 patienten met IHC werd het onderzoek herhaald na behandeling met chloorthalidon gedurende gemiddeld 30 maanden. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de Δ PTH in de perioden zonder resp. met behandeling (gemiddeld 150 ± 81 resp. 182 ± 89 pg runder PTH aeq. per ml).

Althans volgens de gegevens met de gehanteerde heterologe radio-immunologische bepaling van PTH is het niet waarschijnlijk dat langdurige toediening van chloorthalidon invloed uitoefent op de secretie van PTH door de bijnadklieren.

S U M M A R Y

In Chapter 2 an overview of the various theories about the formation of calciumcontaining stones is given: crystallization of inorganic material upon an organic nidus (matrix-nucleation theory), formation of a brushite nucleus for further crystallization of calcium phosphate or calcium oxalate (precipitation-crystallization theory) or the absence of substances supposed to inhibit the precipitation of calciumsalts ("inhibitory-absence" theory).

Idiopathic hypercalciuria (IHC) has to be considered an important cause of the formation of calciumcontaining stones (20-40%). According to the modern concepts IHC comprises a collection of diseases characterized by normocalcemia and hypercalciuria that is unexplained by an established cause such as sarcoidosis, renal tubular acidosis, excessive intake of vitamin D or calcium, malignancy, immobilization or rapidly progressive osteoporosis, hyperthyroidism and M. Paget. Four types of disorders of calciummetabolism are thought to play a role in the origin of IHC:

- a) a primarily increased rate of intestinal absorption of calcium with secondarily an accelerated excretion of calcium in the urine ("hyperabsorbers");
- b) a primarily increased excretion of calcium in the urine with secondarily increased intestinal absorption of calcium ("hyperexcretors");
- c) a normocalcemic variety of primary hyperparathyroidism (PHP);
- d) a primarily increased turnover of bone calcium *e causa ignota*.

The management of patients with recurrent kidney stones associated with IHC is based on different principles: a large intake of fluid lowers the concentration of the stoneforming minerals in the urine,

an absolute decrease of the intestinal absorption of calcium by lowering the calcium intake in the food (dairy-free diet) or by prescription of substances that inhibit the absorption of calcium in the intestine, will lower the calciuria especially in the so called hyperabsorbers. Inorganic phosphate not only hampers the intestinal absorption of calcium but also inhibits the crystallization of calcium-phosphate in the urine by elevating the excretion of pyrophosphate in the urine. Diphosphonates have a similar action. The application of these last substances is still in an experimental phase. Thiazides and chlorthalidone, diuretics that decrease the excretion of calcium in the urine, are made use of therapeutically.

In 1968 a therapeutic trial was started in ultimately 30 patients with nephrolithiasis associated with IHC. Treatment consisted of chlorthalidone and a dairy-free diet during an average period of 2.9 years (Chapter 3).

In 19 of these 30 patients the treatment with chlorthalidone was stopped after an average period of 2.6 years in order to study a control period (average duration 1.4 years). In the treatment period the mean decrease of the UV_{Ca} was $37 \pm 11\%$ of the basal level while the UV_P did not change.

During the treatment with chlorthalidone clinical improvement of the illness in 23 of the 30 patients (77%) was observed. In the 7 patients who did not exhibit an amelioration of the pattern of their complaints the lowering of the excretion of calcium in the urine proved to be significantly less than in the other 23 patients (28 and 40% of the basal level resp.). In only 2 of the 30 patients formation of new stones or growth of existing stones could be seen radiologically. In 4 of the 19 patients the complaints augmented in the control period after cessation of the chlorthalidone treatment although no formation of new stones could be demonstrated radiologically. In fact this was demonstrated in 3 other patients of this group. We did not see serious side effects if the diuretic. The level of serumcalcium and phosphate did not change during the treatment period. The level of uric acid in the blood rose by an average of 0.96 mg%.

Several hypotheses exist as to the mechanism of the lowering of calciuria caused by thiazide-diuretics (Chapter 4). 1) The initial effect of thiazide is exerted in the distal tubule where it blocks Na

reabsorption, resulting in an initial sodium and water diuresis and a moderate increase in the calcium excretion. The resulting contraction of the ECF leads to an increased reabsorption of both sodium and calcium in the proximal tubule where no blocking action is exerted by the diuretic. 2) Potentiation of the action of PTH in the kidney either directly or by inhibiting the action of phosphodiesterase in the kidney tubule cells. 3) A stimulation of the secretion of PTH. 4) A shift in the acid-base balance in the direction of an extracellular alkalosis or 5) A direct influence of the thiazides present in the renal tubular lumen on the reabsorption of calcium.

In 2 healthy persons, 2 patients with IHC, 1 patient with subsequently surgically proven PHP and 1 patient with postoperative hypoparathyroidism balance studies were performed to try and find an answer to the question whether repleting Na to such an extent that a positive cumulative Na-balance is obtained (continuing the administration of thiazide) abolishes the decrease of the calciuria caused by hydrochlorothiazide. Moreover we compared the influence of suppletion of Na exclusively in the form of NaCl and partially in the form of NaHCO_3 on the calciuria reduced by hydrochlorothiazide.

When Na was repleted exclusively in the form of NaCl we saw an increase of the calciuria ($\text{UV}_{\text{Ca}}/\text{GFR}$) in relation to the preceding depletion period but the calciuria was still significantly lower than before the administration of the diuretic. When we repleted more than half of the Na in the form of NaHCO_3 we did not see any change of the $\text{UV}_{\text{Ca}}/\text{GFR}$ in relation to the preceding depletion period. During the administration of hydrochlorothiazide no consistent changes in the plasma levels of iPTH were seen. The excretion of hydroxyproline in the urine did not change either. In the patient suffering from hypoparathyroidism the administration of chlorthalidone did not influence the calciuria.

The intestinal absorption of calcium was estimated by means of intravenous and oral administration of ^{47}Ca in a control group of 14 persons, a group of 15 untreated patients suffering from nephrolithiasis associated with IHC and 10 patients with the same disease treated with chlorthalidone (Chapter 5).

The intestinal absorption amounted to 25.4 ± 9.05 , 38.3 ± 9.85 and $28.8 \pm 8.60\%$ dose, respectively. The reliability of the method

was previously tested in 3 healthy persons by means of the radioactivity of the oral dose of ^{47}Ca in the faeces collected during 6 days after administration of the tracer. The difference was 0.83% dose on the average. In addition the absorption of calcium was determined in duplicate in 2 healthy people and in 1 patient with IHC, with intervals of 7 weeks and 2 and 3 months, respectively. We found an average variation of 2.6% dose. In 4 healthy individuals and 1 patient with IHC the use of a dairy-free diet did not appear to increase the intestinal absorption of calcium significantly. Longitudinally the effect of treatment with chlorthalidone on the intestinal absorption of calcium was studied in 8 patients with IHC using 200 mg Ca as a carrier and in 3 patients with IHC using 50 mg Ca as a carrier.

These groups had been treated with chlorthalidone during an average of 20.4 and 43.0 months, respectively. In the first group we found a significant decrease from 36.5 ± 5.9 to $28.0 \pm 9.5\%$ dose. In this group of patients we investigated if the decrease of the calciuria was equalled by the decrease of the product of the percentage of the calcium absorption and the estimated intake of calcium in the diet i.e. an approximation of the absolute decrease of the intestinal absorption of calcium. This was the case in only 2 of the 8 patients. One of the 8 patients did not show a decrease of the intestinal absorption of calcium at all. These results indicate that at least 7 of the 8 patients studied in this manner very probably do not suffer from a primary hyperabsorption of calcium in the intestine.

The effect of a long-term treatment (12.5 months) with chlorthalidone on the turnover rate of bone calcium measured by means of ^{47}Ca was studied in 2 patients with IHC (Chapter 6). We compared this effect with the behaviour of the turnover rate in 2 patients with IHC who were reinvestigated without treatment. In the 2 treated patients a decrease of the calcium(bone) accretion rate was seen of 26 and 32%, respectively. The accretion rate in the untreated patients showed a difference after 6.5 and 12 months of -11% and $+19\%$, respectively, that means within the normal variability as reported by Dymling (1964). The results suggest that the treatment of patients with IHC with chlorthalidone can induce a decrease of the bone turnover rate. The finding that in the 8 patients from the trial studied in this respect the urinary excretion of hydroxyproline decreased significantly during treatment with chlorthalidone, agrees with the kinetic results.

We studied the secretion of PTH provoked by EDTA-infusion in a control group of 8 persons, a group of 28 patients with subsequently surgically proven PHP (of whom 5 patients have been re-examined post-operatively), 7 patients with hypercalcemia not caused by PHP and 23 untreated patients with nephrolithiasis associated with IHC. One of the aims was to answer the question whether IHC might be an expression of normocalcemic PHP (Chapter 7). Statistical evaluation of the data revealed a significant difference between the averages of the maximal increment of PTH (Δ PTH) of the hyperparathyroid group and that of each of the other groups and no significant differences amongst the Δ PTH-values of these last groups.

With regard to the fasting PTH levels in none of the pairs of groups a significant difference was found. Using the upper limit of the normal range of Δ PTH 290 pg bovine PTH eq per ml a hyperresponse was seen in 22 of the 28 patients with PHP whereas in none of the 23 untreated patients with IHC a supranormal response was observed. This finding makes it less likely that IHC is caused by normocalcemic PHP. 16 Out of the 23 patients with IHC were re-examined during treatment with chlorthalidone (average duration of treatment 30 months). No significant difference was found between the Δ PTH in the periods without and with treatment, respectively. (Mean values 150 ± 81 and 182 ± 89 pg bovine PTH eq per ml. resp.).

It seems unlikely at least according to the data obtained with this heterologous radioimmunological determination of PTH that long-term administration of chlorthalidone influences the secretory activity of the parathyroid glands.

VERANTWOORDING

De onderzoeken, in dit proefschrift beschreven, werden uitgevoerd op de Balansafdeling van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt.

Prof. Dr. J.C. Birkenhäger gaf hieraan zijn deskundige en animerende leiding. Hij was het ook die in 1968 de beschreven "trial" opzette, waarin hij mij in juli 1970, bij het begin van mijn opleiding tot internist, betrok.

Mej. J. van Vuure, Hennie van den Berg en Wilma 't Mannetje waren mij behulpzaam bij de balansstudies en de onderzoeken met behulp van ^{47}Ca .

Veel dank ben ik ook verschuldigd aan Carl Verkoelen die ondermeer de PEG-bepalingen en die van calcium en fosfor in faeces en urine voor zijn rekening nam.

Een deel van de laboratorium bepalingen werd uitgevoerd in het centraal laboratorium (Hoofd: Prof. Dr. B. Leijnse). Henka Timmermans en Marjan Kramer-Blankestijn verrichtten de hydroxyprolinebepalingen in de urine.

De PTH-bepalingen werden uitgevoerd door Wil Hackeng in het Bergwegziekenhuis te Rotterdam.

Veel steun en leiding bij de intestinale calciumresorptie- en bij de calcium "turnover" studies heb ik gehad van Roel Docter die tevens de computer programma's voor de verschillende berekeningen maakte.

P.J. van Kuijk, röntgenoloog, was de niet-beïnvloede deskundige die de series röntgenfoto's van de beschreven 30 patienten mede beoordeelde.

Bij de poliklinische controle van de patienten had ik de assistentie van Zr. H. van Walrave Borst, Ellis v.d. Waarde-Masthoff en Marianne Blom-Sweere.

Dank gaat ook uit naar de tekenaars en tekenaressen van de Audiovisuele Dienst en naar Jacqueline van der Kamp, Anke de Graaff en Laura van de Poll die dit proefschrift met ongeveinsd enthousiasme (ondanks de vele tabellen) uittikten.

Zeer erkentelijk ben ik de collega-assistenten die 's avonds en 's nachts de bloed monsters afnamen, centrifugeerden en invroren.

Mijn grootste dank en meeste bewondering gaan uit naar de patienten en de vrijwilligers (gezonde controlepersonen) die vaak nog meer geestdrift bij deze studies aan de dag legden dan de onderzoeker.

L I T E R A T U U R

- ADAMS, P., T.M. CHALMERS, L.F. HILL and B.McN. TRUSCOTT (1970). Idiopathic hypercalciuria and hyperparathyroidism. *Brit. Med. J.* 4, 582-585.
- ALBRIGHT, F. and E.C. REIFENSTEIN Jr. (1948). The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore, Williams and Wilkins, 242.
- ALBRIGHT, F., Ph.H. HENNEMAN, P.H. BENEDICT and A.P. FORBES (1953). Idiopathic hypercalciuria (A preliminary report). *Proc. Roy. Soc. Med.* 46, 1077-1081.
- ANDERSEN, D.A. (1972). Environmental factors in the aetiology of urolithiasis. *Urinary calculi Int. Symp. Renal Stone Res.* Editors L. Cifuentes Delatte Madrid, A. Rapado Madrid, A. Hodgkinson Leeds, 130-144.
- ANDERSON, J., H.A. LEE and R.W.S. TOMLINSON (1967). Some metabolic aspects of idiopathic hypercalciuria. *Nephron* 4, 129-138.
- ANTONIOU, L.D., G.M. EISNER, L.M. SLOTKOFF and L.S. LILIENFELD (1969). Relationship between sodium and calcium transport in the kidney. *J. Lab. Clin. Med.* 74, 410-444.
- ARCHER, H.E., A.E. DORMER, E.F. SCOWEN and R.W.E. WATTS (1957). Studies on the urinary excretion of oxalate by normal subjects. *Clin. Sci.* 16, 405-411.
- ARNAUD, C.D., H.S. TSAO and T. LITTLEDIKE (1971). Radio-immunoassay of human parathyroid hormone in serum. *J. Clin. Invest.* 50, 21-32.
- ARNAUD, C.D., R.S. GOLDSMITH, Ph.J. BORDIER, G.W. SIZEMORE, J.A. LARSEN and J. GILKINSON (1974). Influence of immunoheterogeneity of circulating parathyroid hormone on results of radio-immunoassay of serum in man. *Amer. J. Med.* 56, 785-793.
- AVIOLI, L.V., J.E. McDONALD, R.A. SINGER and Ph.H. HENNEMAN (1965). A new oral isotopic test of calcium absorption. *J. Clin. Invest.* 44, 128-139.
- BALIZET, L. (1973). Recurrent parathyroid adenoma. Association with prolonged thiazide administration. *J. Amer. Med. Ass.* 225, 1238-1239.
- BARZEL, U.S. (1969). Systemic alkalosis in hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29, 917-918.
- BARZEL, U.S. (1975). The effect of chronic ammoniumchloride ingestion on parathyroid hormone function. *Nephron* 14, 339-346.
- BAUER, G.C.H., A. CARLSSON and B. LINDQUIST (1957). Bone salt metabolism in humans studied by means of radiocalcium. *Acta Med. Scand.* CLVIII 143-150.
- BEN-ISLAY, D., R.J. VISKOPER and J. MENCZEL (1972). Effect of spironolactone on urinary calcium excretion. *Isr. J. Med. Sci.* 8, 495-501.
- BERNSTEIN, D.S. and R. NEWTON (1966). The effect of oral sodiumphosphate on the formation of renal calculi and on idiopathic hypercalciuria. *Lancet* 2, 1105-1107.
- BERSON, S.A. and R.S. YALOW (1966). Parathyroid hormone in plasma in adenomatous

- hyperparathyroidism, uremia and bronchogenic carcinoma. *Science* 154, 907-909.
- BEYER, K.H. (1958). The mechanism of action of chlorothiazide. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 71, 363-379.
- BIRKENHÄGER, J.C. (1970). The urinary excretion of hydroxyproline in metabolic disorders of connective tissue and bone. *Fol. Med. Neerl.* 13, 79-87.
- BIRKENHÄGER, J.C., J.H.M. LOCKEFEER and N.J. BAKKER (1971). Diuretic treatment of nephrolithiasis caused by idiopathic hypercalciuria. *Fol. Med. Neerl.* 14, 119-120.
- BLUMENKRANTZ, N. and G. ASBOE-HANSEN (1973). A quick and specific assay for hydroxyproline. *Anal. Biochem.* 55, 288-291.
- BLUMGART, H.L., D.R. GILLIGAN, R.C. LEVY, M.C. BROWN and M.C. VOLK (1934). Action of diuretic drugs. I Action of diuretics in normal persons. *Arch. Intern. Med.* 54, 40-81.
- BLYTHE, W.B., H.J. GITELMAN and L.G. WELT (1968). Effect of expansion of the extracellular space on the rate of urinary excretion of calcium. *Amer. J. Physiol.* 214, 52-57.
- BOER, N.C. DEN, N.J. BAKKER en B. LEIJNSE (1972). Structuuranalyse van nier- en blaasstenen door röntgendiffractie. *Ned. T. Geneesk.* 116, 373-377.
- BONJOUR, J.P., H.F. DE LUCA, H. FLEISCH, U. TRECHSEL, L.A. MATEJOWEC and J.L. OMDAHL (1973). Reversal of the EHDP inhibition of calcium absorption by 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Eur. J. Clin. Invest.* 3, 44-48.
- BOUILLON, R. (1974). PTH secretie als gevolg van EDTA infusie bij patienten met secundaire hyperparathyreoidie. Persoonlijke mededeling.
- BOYCE, W.H., F.K. GARVEY and C.E. GOVEN (1958). Abnormalities of calcium metabolism in patients with "idiopathic" urinary calculi. *J. Amer. Med. Ass.* 100, 1577-1583.
- BOYCE, W.H. (1968). Organic matrix of human urinary concretions. *Amer. J. Med.* 45, 673-683.
- BRICKER, N.S. (1967). The control of sodium excretion with normal and reduced nephron populations. The pre-eminence of "Third-Factor". *Amer. J. Med.* 43, 313.
- BRICKMAN, A.S., S.G. MASSRY and J.W. COBURN (1971). Calcium deprivation and renal handling of calcium during repeated saline infusions. *Amer. J. Physiol.* 220, 44-48.
- BRICKMAN, A.S., S.G. MASSRY and J.W. COBURN (1972). Changes in serum and urinary calcium during treatment with hydrochlorothiazide: Studies on mechanisms. *J. Clin. Invest.* 51, 945-954.
- BRISCOE, A.M. and Ch. RAGAN (1966). Diurnal variations in calcium and magnesium excretion in man. *Metabolism* 11, 1002-1010.
- BIJVOET, O.L.M. (1972). Renal phosphate excretion in man. *Fol. Med. Neerl.* 15, 84-93.
- CALDWELL, J.G., L.V. AVIOLI and C. BOISSEAU (1971). Hydrochlorothiazide and calcium homeostasis in idiopathic hypercalciuria. *Clin. Res.* 19, 676.
- CANIGGIA, A., C. GENNARI and L. CESARI (1965). Intestinal absorption of ^{45}Ca in stone-forming patients. *Brit. Med. J.* 1, 427-429.
- CATELL, W.R., A.G. SPENCER, G.W. TAYLOR and R.W.E. WATTS (1962). The mechanism of the renal excretion of oxalate in the dog. *Clin. Sci.* 22, 43-52.
- CHAMBERS, R. McK. and T.L. DORMANDY (1967). Measurement and interpretation of hypercalciuria on twenty-four-hour urine series. *Lancet* 2, 1378-1382.
- CHAZAN, J.A. and B.R. BOSHELL (1965). Etiological factors in thiazide induced or aggravated diabetes mellitus. *Diabetes* 14, 132-136.
- CHUTE, R. (1958). Urinary stone: its nature and treatment. *Med. Clin. N. Amer.* 42, 1427-1448.
- CLARKE, B.G., R. MIELKE and E. LEIGHTON (1966). Urology in hospitals of the United States and Canada 1963 and 1964: a report of a statistical study. *J. Urol.* 96, 417.

- CLARKE, B.G., (1968). The relative frequency and age incidence of principal urological diseases. *J. Urol.* 98, 701-705.
- COE, F.L., J.M. CANTERBURY, J.J. FIRPO and E. REISS (1973). Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J. Clin. Invest.* 52, 134-142.
- COE, F.L. and A.G. KAVALACH (1974). Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. *N. Engl. J. Med.* 291, 1344-1350.
- COSTANZO, L.S. and I.M. WEINER (1974). On the hypocalciuric action of chlorothiazide. *J. Clin. Invest.* 54, 628-637.
- DAVIS, R.H., D.B. MORGAN and R.S. RIVLIN (1970). The excretion of calcium in the urine and its relation to calcium intake, sex and age. *Clin. Sci.* 39, 1-12.
- DE GRAZIA, J.A. and C. RICH (1964). Studies of intestinal absorption of calcium⁴⁵ in man. *Metabolism* 13, 650-660.
- DE GRAZIA, J.A., P. IVANOVICH, H. FELLOWS and C. RICH (1965). A double isotope method for measurement of intestinal absorption of calcium in man. *J. Lab. Clin. Med.* 66, 822-829.
- DEMARTINI, F.E., E.Q. WHEATON, L.A. HEALY and J.H. LAVAGH (1962). Effect of chlorothiazide on the renal excretion of uric acid. *Amer. J. Med.* 32, 572-577.
- DEMARTINI, F.E., A.M. BRISCOE and C. RAGAN (1967). Effect of ethacrynic acid on calcium and magnesium excretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 124, 320-324.
- DENT, C.E. (1956). Cortisone test for hyperparathyroidism. *Brit. Med. J.* 1, 230.
- DENT, C.E., C.M. HARPER and A.M. PARFITT (1964). The effect of cellulose phosphate on calcium metabolism in patients with hypercalciuria. *Clin. Sci.* 27, 417-425.
- DENT, C.E. and L. WATSON (1965). Metabolic studies in a patient with idiopathic hypercalciuria. *Brit. Med. J.* 2, 449-452.
- DONATH, A., S. NORDIO, F. MACAGNO and R. GATTI (1970). The effect of hydrochlorothiazide on calcium and strontium transport in intestine and kidney. *Helv. Paediat. Acta* 3, 293-300.
- DUARTE, C.G. and J.H. BLAND (1965). Changes in metabolism of calcium, phosphorus and uric acid after oral administration of chlorothiazide. *Metabolism* 14, 899-903.
- DUARTE, C.G. (1968). Effects of ethacrynic acid and furosemide on urinary calcium, phosphate and magnesium. *Metabolism* 17, 867-876.
- DYMLING, J.F. (1964). Calcium kinetics in osteopenia and parathyroid disease. *Acta Med. Scand.* 175, Suppl. 408.
- EDWARDS, N.A. and A. HODGKINSON (1965). Metabolic studies in patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin. Sci.* 29, 143-157.
- EHRIG, U., J.E. HARRISON and D.R. WILSON (1974). Effect of long-term thiazide therapy on intestinal calcium absorption in patients with recurrent renal calculi. *Metabolism* 23, 139-149.
- EKNOYAN, G., W. SUKI and M. MARTINEZ-MALDONADO (1969). Effects of ethacrynic acid and furosemide on the renal handling of calcium, magnesium and phosphate. *Clin. Res.* 17, 429.
- EKNOYAN, G., W.N. SUKI and M. MARTINEZ-MALDONADO (1970). Effects of diuretics on urinary excretion of phosphate, calcium and magnesium in thyroparathyroidectomized dogs. *J. Lab. Clin. Med.* 76, 257-266.
- ETTINGER, B. and F.O. KOLB (1973). Inorganic phosphate treatment of nephrolithiasis. *Amer. J. Med.* 55, 32-37.
- EVANS, B.M., I. MACINTYRE, C.R. MACPHERSON and M.D. MILUE (1957). Alkalosis in sodium and potassium depletion (with especial reference to organic acid excretion). *Clin. Sci.* 16, 53-65.
- FILLASTRE, J.P., G. HUMBERT and J. LEROY (1973). Treatment of acute hypercalcemia with furosemide. *Curr. Ther. Res.* 15, 641-649.

- FINN, W.F., G.J. CERILLI and T.F. FERRIS (1970). Transplantation of a kidney from a patient with idiopathic hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.* 283, 1450-1451.
- FLEISCH, H. and S. BISAZ (1962). Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *Amer. J. Physiol.* 203, 671-675.
- FLEISCH, H. and S. BISAZ (1964). Effect of orthophosphate on urinary pyrophosphate excretion and the prevention of urolithiasis. *Lancet* 1, 1065-1067.
- FLEISCH, H., R.G.G. RUSSELL, S. BISAZ, P.A. CASEY and R.C. MÜHLBAUER (1968). The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calciumphosphate in vitro and in vivo. *Calcif. Tiss. Res.* 2 Suppl. 10-10A.
- FLEISCH, H., R.G.G. RUSSELL, S. BISAZ, R.C. MÜHLBAUER and D.A. WILLIAMS (1970). The inhibitory effect of phosphates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur. J. Clin. Invest.* 1, 12-18.
- FLEISCH, H. and A. MONOD (1972). A new technique for measuring aggregation of calcium oxalate crystals. Effect of urine, magnesium, pyrophosphate and diphosphonates. *Urinary calculi Int. Symp. Renal Stone Res.* Editors L. Cifuentes Delatte Madrid, A. Rapado Madrid, A. Hodgkinson Leeds, 53-56.
- FLEISCH, H. and R.G.G. RUSSELL (1972). Inhibitors in urinary stone disease: Role of phosphonates. *Urinary calculi Int. Symp. Renal Stone Res.* Editors L. Cifuentes Delatte Madrid, A. Rapado Madrid, A. Hodgkinson Leeds, 296-301.
- FLOCKS, R.H. (1939). Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteral calculi. *J. Amer. Med. Ass.* 13, 1466-1471.
- FLOCKS, R.H. (1940). Prophylaxis and medical management of calcium urolithiasis: the role of the quantity and precipitability of the urinary calcium. *J. Urol.* 44, 183-190.
- FORD, R.V., A.C. BULLOCK and J.B. ROCHELLE (1958). The effects of diuretics as antihypertensive agents. *J. Amer. Acad. Gen. Pract.* 18, 116.
- FRASER, D., R.G.G. RUSSELL, O. POHLER, W.G. ROBERTSON and H. FLEISCH (1972). The influence of disodium ethane-1-hydroxy-1-1-diphosphonate (EHDP) on the development of experimentally induced urinary stones in rats. *Clin. Sci.* 42, 197-207.
- GARCIA, D.A. and E.R. YENDT (1970). The effects of probenecid and thiazide and their combination on the urinary excretion of electrolytes and on acid-base equilibrium. *Can. Med. Ass. J.* 473-483.
- GITELMAN, H.J. (1967). An improved automated procedure for the determination of calcium in biological specimens. *Anal. Biochem.* 18, 521-531.
- GOLDNER, I. (1938). A modification of the Massontrichome technique for routine laboratory purposes. *Amer. J. Pathol.* 14, 237-243.
- GROLLMAN, A.P., H.C. HARRISON and H.E. HARRISON (1961). The renal excretion of citrate. *J. Clin. Invest.* 40, 1290-1296.
- GURSEL, E. (1970). Effects of diuretics on renal and intestinal handling of calcium. *N.Y. State J. Med.* 70, 399-405.
- HACKENG, W.H.L. (1975). The radio-immunoassay of PTH in extracts of human serum. *Hormone Metab. Res.* In Press.
- HARRISON, A.R. and G.A. ROSE (1968). The effect of bendrofluazide on urinary and faecal calcium and phosphorus. *Clin. Sci.* 34, 343-350.
- HEALEY, L.A., G.J. MAGID and J.L. DECKER (1959). Uric acid retention due to hydrochlorothiazide. *N. Engl. J. Med.* 261, 1358.
- HENDRIKS, J.H.C.L. en P.J.F. DE VRIES (1973). De moderne mammografie, een onmisbaar onderzoek bij de diagnostiek van het mammacarcinoom. *Ned. T. Geneesk.* 117, 1889-1894.

- HENNEMAN, Ph.H. and F. ALBRIGHT (1954). Idiopathic hypercalciuria. *Bull. Hopk. Hosp.* 95, 277.
- HENNEMAN, Ph.H., P.H. BENEDICT, A.P. FORBES and H.R. DUDLEY (1958). Idiopathic hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.* 259, 802-807.
- HIGGINS, B.A., J.R. NASSIM, J. COLLINS and A. HILB (1964). The effect of bendroflumazide on urinary calcium excretion. *Clin Sci.* 27, 457-462.
- HODGKINSON, A. and L.N. PYRAH (1958). The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *Brit. J. Surg.* 46, 10-18.
- HOWARD, J.E., W.C. THOMAS Jr., L.M. BARKER, L.H. SMITH and C.L. WADKINS (1967). The recognition and isolation from urine and serum of a peptide inhibitor to calcification. *Bull. J. Hopk. Hosp.* 120, 119-136.
- HUN KI MIN, J.E. JONES and E.B. FLINK (1966). Circadian variations in renal excretion of magnesium, calcium, phosphorus, sodium and potassium during frequent feeding and fasting. *Fed. Proc.* 25, 917-921.
- HSÜ T.C. (1962). Petrographic studies on urinary calculi. *J. Formosan Med. Ass.* 61, 61.
- HURST, R.O. (1964). The determination of nucleotide phosphorus with a stannous chloridehydrazine sulphate reagent. *Can. J. Biochem.* 62, 287-292.
- HYDÉN, S. (1955). A turbidimetric method for the determination of higher polyethylene glycols in biological materials. *Kungl. Lantbr. Ann.* 22, 139-145.
- IRVING, L. and A.L. CHUTE (1932). The participation of the carbonates of bone in the neutralization of ingested acid. *J. Cell. Comp. Physiol.* 2, 157.
- ISAACSON, L.C., M. MODLIN, W.P.U. JACKSON (1966). Relative hypercalciuria in nephrolithiasis. *Brit. Med. J.* 2, 558-560.
- ISAKSSON, B., B. LINDHOLM and B. SJÖGREN (1967). A critical evaluation of the calcium balance technic II Dermal calcium losses. *Metabolism* 16, 303-313.
- ISAKSSON, B. and B. SJÖGREN (1967). Errors inherent in metabolic balance studies. *Proc. Second Int. Congr. of Endocrinol.* 1041-1049, Series no 83. *Excerpta Medica*, Amsterdam.
- JACKSON, W.P. and C. DANCATER (1959). A consideration of the hypercalciuria in sarcoidosis, idiopathic hypercalciuria and that produced by vitamin D. A new suggestion regarding calcium metabolism. *J. Clin. Endocrin.* 19, 658-680.
- JANUSZEWICZ, W., H.O. HEINEMANN, F.E. DEMARTINI and J.H. LAVAGH (1959). A clinical study of the effects of hydrochlorothiazide on the renal excretion of electrolytes and free water. *N. Engl. J. Med.* 261, 264-269.
- JAWORSKI, Z.F., E.M. BROWN, S. FEDORUK, M.A. and H. SEITZ (1963). A method for the study of calcium absorption by the human gut using a standard dose of calcium labeled with calcium. *N. Engl. J. Med.* 269, 1103-1111.
- JOHNY, K.V., J.R. LAWRENCE and M.W. O'HALLORAN (1969). Amiloride hydrochloride, a hypercalciuric diuretic. *Aust. Ann. Med.* 18, 267-270.
- JOWSEY, J., K.E. HOLLEY and J.W. LINMAN (1970). The effect of sodium etidronate in adult cats. *J. Lab. Clin. Med.* 76, 126-133.
- KESSLER, R.H., K. HIERHOLZER, R.S. GURD and R.F. PITTS (1959). Localization of action of chlorothiazide in the nephron of the dog. *Amer. J. Physiol.* 196, 1346-1351.
- KING, J.S., Jr., R. JACKSON and B. ASHE (1964). Relation of sodium intake to urinary calcium excretion. *Invest Urol.* 1, 555-560.
- KING, W.R., M.D. FRANCIS and W.R. MICHAEL (1971). Effect of disodium EHDP on bone formation in animals. *Clin. Orthop.* 78, 251-270.
- KIVIRIKKO, K.I. and M. LIESMAA (1959). A colorimetric method for determination of

- hydroxyproline in tissue hydrolysates. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* II, 128.
- KLEEMAN, C.R., J. BOHANNAN, D. BERNSTEIN, S. LING and M.H. MAXWELL (1964). Effects of variations in sodium intake on calcium excretion in normal humans. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 115, 29-32.
- KNAPP, E.L. (1947). Factors influencing the urinary excretion of calcium in normal persons. *J. Clin. Invest.* 26, 182-202.
- KOPPEL, M.H., S.G. MASSRY, J.H. SHINABERGER, D.L. HARTENBOWER and J.W. COBURN (1970). Thiazide-induced rise in serumcalcium and magnesium in patients on maintenance hemodialysis. *Ann. Intern. Med.* 72, 895-901.
- LAMBERG, B.A. and B. KUHLBÄCK (1959). Effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in urine. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 11, 351-357.
- LAFFERTY, F.W. and O.H. PEARSON (1964). Calcium⁴⁵ accretion and resorption rates in man. In: *Dynamic Studies of metabolic bone disease*.
- LAVAN, J.N., F.C. NEALE, M.C. PATH and S. POSEN (1971). Urinary calculi. *Med. J. Australia* 2, 1049-1061.
- LEKKERKERKER, J.F.F. (1972). Calcium absorptie bepaling met toepassingen. Thesis Rijksuniversiteit te Groningen.
- LEMANN, J. Jr., J.R. LITZOW and E.J. LENNON (1967). Studies of the mechanism by which chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man. *J. Clin. Invest.* 46, 1318-1328.
- LEQUIN, R.M., W.H.L. HACKENG and W. SCHOPMAN (1970). A radio-immunoassay for parathyroid hormone in man. II Measurement of parathyroid hormone concentrations in human plasma by means of a radio-immunoassay for bovine hormone. *Acta Endocrinol.* 63, 655-666.
- LIBERMAN, U.A., O. SPERLING, A. ATSMON, M. FRANK, M. MODAN and A. DE VRIES (1968). Metabolic and calcium kinetic studies in idiopathic hypercalciuria, *J. Clin. Invest.* 47, 2580-2590.
- LIBERMAN, U.A. and A. DE VRIES (1971). Idiopathic hypercalciuria a state of compensated hyperparathyroidism? *Rev. Eur. Etud. Clin. Biol.* XVI, 860-865.
- LICHTWITZ, A., R. PARLIER, S. DE SÈZE, D. HIOCO et L. MIRAVET (1961). L'Effet hypocalcémique des sulfamides diurétiques. *Sem. Hôp. Paris* 37, 2350-2362.
- LOCKEFEEER, J.H.M., W.H.L. HACKENG and J.C. BIRKENHÄGER (1974). Parathyroid hormone secretion in disorders of calcium metabolism studied by means of EDTA. *Acta Endocrinol.* 75, 286-296.
- LOGAN, M.A. (1935). Calcium and ammonium excretion in the urine of rabbits. *J. Biol. Chem.* 109, 481.
- LOUTIT, J.F. (1965). Diurnal variation in urinary excretion of calcium and strontium. *Proc. Roy. Soc. Biol.* 162, 458-472.
- LUTWAK, L. and B.T. BURTON (1964). Fecal dye markers in metabolic balance studies. *Amer. J. Clin. Nutr.* 14, 109.
- MARGEN, S., N.A. KAUFMAN, F. COSTA and D.H. CALLOWAY (1970). Studies in the mechanism of calciuria induced by protein feeding. *Fed. Proc.* 29, 566 Abs.
- MARTIN, H.E. and R. JONES (1961). The effect of ammonium chloride and sodium bicarbonate on the urinary excretion of magnesium, calcium and phosphate. *Amer. Heart J.* 62, 206-210.
- MASSIN, J.P., G. VALLEE and J.C. SAVOIE (1974). Compartmental analysis of calcium kinetics in man: Application of a four-compartmental model. *Metabolism* 23, 399-415.
- MASSRY, S.G., J.W. COBURN, L.W. CHAPMAN and C.R. KLEEMAN (1968). Role of

- serum Ca, parathyroid hormone and NaCl-infusion on renal Ca and Na clearances. *Amer. J. Physiol.*, 214, 1403-1409.
- MAYER, J. (1969). Nutrition and renal calculi. *Post Grad. Med.* 46, 209-211.
- McINTOSH, H.W. and M. SERAGLIA (1963). Effect of acetazolamide and triple sulfonamide on citrate and calcium excretion. *Can. Med. Ass. J.* 89, 1332-1333.
- MIDDLEL, S., C.Y.C. PAK, F. MURAD and F.C. BARTTER (1973). Thiazide diuretics and calcium metabolism. *Metabolism* 22, 139-146.
- MOENS, C. and M. WAUTERS (1966). Hypocalciuric effect of benzothiazide. *Acta Rheum. Scand.* 12, 228-233.
- MUKAI, T. and J.E. HOWARD (1963). Some observations on the calcification of rachitic cartilage by urine. One difference between "good" and "evil" urines, dependent upon content of magnesium. *Bull. J. Hopk. Hosp.* 112, 279.
- MURRAY, T.M., M. PEACOCK, D. POWELL, J.M. MONCHIK and J.T. POTTS Jr. (1972). Non-autonomy of hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *Clin. Endocrinol.* 1, 235-246.
- MUSSER, A.W. and C. ORTIGOZA (1966). Automated determination of uric acid by the hydroxylamine reaction. *Techn Bull. Reg. Med. Techn.* 36, 21-25.
- NASSIM, J.R. and B.A. HIGGINS (1965). Control of idiopathic hypercalciuria. *Brit. Med. J.* 1, 675-681.
- NICHOLS, G. Jr. and B. FLANAGAN (1967). Normocalcemic hyperparathyroidism. *Trans. Ass. Amer. Physcns.* 80, 314-322.
- NORDIN, B.E.C. and M. PEACOCK (1972). Hypercalciuria. *Urinary Calculi Int. Symp. Renal Stone Res.* Editors L. Cifuentes Delatte Madrid, A. Rapado Madrid, A. Hodgkinson Leeds, 119-129.
- NORDIN, B.E.C., M. PEACOCK and R. WILKINSON (1972). Hypercalciuria and calcium stone disease. *Clin. Endocrinol. Metabol.* 1-1, 169-183.
- PAK, C.Y.C. (1969). Physicochemical basis for formation of renal stones of calcium phosphate origin: calculation of the degree of saturation of urine with respect to brushite. *J. Clin. Invest.* 48, 1914-1922.
- PAK, C.Y.C., J.W. COX, E. POWELL and F.C. BARTTER (1971). Effect of the oral administration of ammonium chloride, sodium phosphate, cellulose phosphate and parathyroid extract on the activity product of brushite in urine. *Amer. J. Med.* 50, 67-76.
- PAK, C.Y.C. (1972). Quantitative assessment of various forms of therapy for nephrolithiasis. *Urinary calculi Int. Symp. Renal Stone Res.* Editors L. Cifuentes Delatte Madrid, A. Rapado Madrid, A. Hodgkinson Leeds, 177-187.
- PAK, C.Y.C. (1972). Effects of cellulose phosphate and sodium phosphate on formation product and activity product of brushite in urine. *Metabolism* 21, 447-455.
- PAK, C.Y.C., D.A. EAST, L.J. SANZENBACHER, C.S. DELEA and F.C. BARTTER (1972). Gastrointestinal calcium absorption in nephrolithiasis. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 35, 261-270.
- PAK, C.Y.C. (1973). Hydrochlorothiazide therapy in nephrolithiasis. Effect on the urinary activity product and formation product of brushite. *Clin. Pharmacol. Ther.* 14, 209-217.
- PAK, C.Y.C. (1973). Sodium cellulose phosphate: Mechanism of action and effect on mineral metabolism. *J. Clin. Pharmacol.* 13, 15-27.
- PAK, C.Y.C., C.S. DELEA and F.C. BARTTER (1974). Successful treatment of recurrent nephrolithiasis (calcium stones) with cellulose phosphate. *N. Engl. J. Med.* 290, 175-180.
- PAK, C.Y.C., M. OHATA, E.C. LAWRENCE and W. SNYDEN (1974). The hypercalciurias.

- Causes, parathyroid functions and diagnostic criteria. *J. Clin. Invest.* 54, 387-400.
- PAK, C.Y.C., R. KAPLAN, H. BONE, J. TOWNSEND and O. WATERS (1975). A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N. Engl. J. Med.* 292, 497-500.
- PALOYAN, E., M. FORLAND and J.R. PICKLEMAN (1969). Hyperparathyroidism coexisting with hypertension and prolonged thiazide administration. *J. Amer. Med. Ass.* 210, 1243-1245.
- PARFITT, A.M., B.A. HIGGINS, J.R. NASSIM, J.A. COLLINS and A. HILB (1964). Metabolic studies in patients with hypercalciuria. *Clin. Sci.* 27, 463-482.
- PARFITT, A.M. (1969). The acute effects of mersalyl, chlorothiazide and mannitol on the renal excretion of calcium and other ions in man. *Clin. Sci.* 36, 267-282.
- PARFITT, A.M. (1969). Chlorothiazide-induced hypercalcemia in juvenile osteoporosis and hyperparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 281, 55-59.
- PARFITT, A.M. (1969). Thiazide induced hypocalciuria. Independence from citrate excretion. *Clin. Res.* 17, 443.
- PARFITT, A.M. (1969). Study of parathyroid function in man by EDTA-infusion. *J. Clin. Endocrinol.* 29, 569-580.
- PARFITT, A.M. (1972). The interactions of thiazide diuretics with parathyroid hormone and vitamin D. Studies in patients with hypoparathyroidism. *J. Clin. Invest.* 51, 1879-1888.
- PEACOCK, M., B.E.C. NORDIN and A. HODGKINSON (1967). Importance of dietary calcium in the definition of hypercalciuria. *Brit. Med. J.* 3, 469-471.
- PEACOCK, M., F. KNOWLES and B.E.C. NORDIN (1968). Effect of calcium administration and deprivation on serum and urine calcium in stone-forming and control subjects. *Brit. Med. J.* 2, 729-731.
- PICKLEMAN, J.R., F.H. STRAUSS II, M. FORLAND and E. PALOYAN (1969). Thiazide-induced parathyroid stimulation. *Metabolism* 18, 867-873.
- PIETRIK, J.Z. and F. KOKOT (1973). Treatment of patients with calcium containing renal stones with cellulosephosphate. *Brit. J. Urol.* 45, 136-143.
- POTTS, J.T. Jr., R.M. BUCKLE, L.M. SHERWOOD, C.F. RAMBERG Jr., C.P. MAYER, D.S. KRONFELD, L.J. DEFTOS, A.D. CARE and G.D. AURBACH (1968). Control of secretion of parathyroid hormone. In: *Parathyroid hormone and thyrocalcitonin*, Editors: R.V. Talmage and L.F. Bélanger. *Excerpta Medica Amsterdam* 407-416.
- POTTS, J.T. Jr., T.M. MURRAY, M. PEACOCK, H.D. NIALL, G.W. TREGGAR, H.T. KEUTMANN, D. POWELL and L.J. DEFTOS (1971). Parathyroid hormone: Sequence, synthesis, immunoassays studies. *Amer. J. Med.* 50, 639-649.
- PRIEN, E.L. and C. FRONDEL (1947). Studies in urolithiasis: I The composition of urinary calculi. *J. Urol.* 57, 949-991.
- PRIEN, E.L. (1955). Studies in urolithiasis: III Physicochemical principles in stone formation and prevention. *J. Urol.* 73, 627-652.
- PRIEN, E.L. and E.L. PRIEN Jr. (1968). Composition and structure of urinary stone. *Amer. J. Med.* 45, 654-672.
- QUINODOZ, J.M., R.C. DE SOUSA et A.F. MULLER (1965). Action du chlorthalidone (Hygroton) sur l'élimination urinaire et la taux sanguin du phosphore chez des sujets hypoparathyroïdiens et normaux. *Schweiz. Mediz. Wochenschr.* 95, 1706-1714.
- RAISZ, L.G. (1970). Physiologic and pharmacologic regulation of bone resorption. *N. Engl. J. Med.* 282, 909-916.
- REIDENBERG, M.M., B.L. HAAG, B.J. CHANNICK, C.R. SHUMAN and T.G.G. WILSON (1966). The response of bone to metabolic acidosis in man. *Metabolism* 15, 236-241.
- REIDENBERG, M.M., R.W. SEVY and A.J. CUCINOTTA (1968). Hypercalciuria during

- acidosis in hypoparathyroidism. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 127, 1-3.
- REIFENSTEIN, E.C. Jr., F. ALBRIGHT and S.L. WELLS (1945). The accumulation, interpretation, and presentation of data pertaining to metabolic balances, notably those of calcium, phosphorus and nitrogen. *J. Clin. Endocrinol.* 5, 367-395.
- RICH, C. and P. IVANOVICH (1964). Radioisotope tests of calcium absorption. *Northwest Med.* 63, 792-796.
- ROBERTSON, W.G., M. PEACOCK and B.E.C. NORDIN (1968). Activity products in stone-forming and non stone-forming urine. *Clin. Sci.* 34, 579-594.
- ROSE, G.A. and A.R. HARRISON (1974). The incidence, investigation and treatment of idiopathic hypercalciuria. *Brit. J. Urol.* 46, 261-274.
- ROYER, P. et S. BALSAN (1966). Effet d'un régime pauvre en chlorure de sodium dans le "syndrome d'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et troubles rénaux" de l'enfant. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 96, 412-415.
- RUSSELL, R.G.G., T. THORNTON, P.A. CASEY, R.C. MÜHLBAUER, A. KRISLIG, H. FLEISCH, D.A. WILLIAMS and R. SCHENK (1973). Effect of diphosphonates and calcitonin on the chemistry and quantitative histology of rat bone. *Calcif. Tiss. Res.* 11, 179-195.
- SACKER, L.S. and B.E.C. NORDIN (1954). A simple biopsy needle. *Lancet* 1, 347.
- SALASSA, R.M., R.V. RANDALL and M.H. POWER (1958). The effect of sodium phytate on the formation of renal stones in patients with idiopathic hypercalciuria. *J. Lab. Clin. Med.* 52, 941.
- SCHENK, R., W.A. MERZ, H. FLEISCH, R.C. MÜHLBAUER and R.G.G. RUSSELL (1973). Effect of EHDP and CL₂MDP on the calcification and resorption of cartilage and bone in the tibial epiphysis and metaphysis of rats. *Calcif. Tiss. Res.* 11, 196-214.
- SCHOPMAN, W., W.H.L. HACKENG and R.M. LEQUIN (1970). A radio-immunoassay for parathyroid hormone in man. I Development of a radio-immunoassay for bovine PTH. *Acta Endocrinol.* 63, 643-654.
- SCOTT, R., F. DRYBURGH, R. WILSON, I.T. BOYLE and D. POLLOCK (1972). The diagnosis of parathyroid overactivity in a population of renal stone formers. *Brit. J. Surg.* 59, 517-521.
- SEGRE, G.V., J.F. HABENER, D. POWELL, G.W. TREGGART and J.T. POTTS Jr. (1972). Parathyroid hormone in human plasma. Immunochemical characterization and biological implications. *J. Clin. Invest.* 51, 3163-3172.
- SEITZ, H. and Z.F. JAWORSKI (1964). Effect of hydrochlorothiazide on serum and urinary calcium and urinary citrate. *Can. Med. Ass. J.* 90, 414-420.
- SENFT, G., K. MUNSKE, G. SCHULTZ and M. HOFFMANN (1968). Der Einfluss von Hydrochlorothiazid und anderen sulfonamidierten Diuretica auf die 3', 5'-AMP-Phosphodiesterase-Aktivität in der Rattenniere. *Naunyr-Schmied. Arch. Pharmacol. exp. Path.* 259, 344-359.
- SHAPIRO, A.P., T.G. BENEDEK and J.L. SMALL (1961). Effect of thiazides on carbohydrate metabolism in patients with hypertension. *N. Engl. J. Med.* 265, 1028-1033.
- SHINOHARA, K. and K.E. PADIS (1935). The determination of thiol and disulfide compounds, with special reference to cysteine and cystine. *J. Biol. Chem.* 112, 709-721.
- SHOHL, A.T. and A. SATO (1923). Acid-base metabolism II Mineral Metabolism. *J. Biol. Chem.* 58, 257-266.
- SLUYS VEER, J. VAN DER, J.C. BIRKENHÄGER and D. SMEENK (1966). The effect of orally administered diuretics on calcium metabolism (with special emphasis on serum calcium in hyperparathyroidism). *Excerpta Medica International Congr. Series IV Eur. Symp. on Calcif. Tiss.* no 120, 74.

- SPENCER, A.G. (1961). The renal action of chlorothiazide. *Proc. Soc. Med.* 541, 257-259.
- SPENCER, H., I. LEWIN, J. FOWLER and J. SAMACHSON (1969). Influence of dietary calcium intake on Ca^{47} absorption in man. *Amer. J. Med.* 46, 197-205.
- SPERBER, I. and J. EKMAN (1953). The use of polyethylene glycol as a reference substance in the study of ruminant digestion. *Kungl. Lant. Ann.* 20, 337-344.
- STOTE, R.M., L.H. SMITH, D.M. WILSON, W.J. DUBE, R.S. GOLDSMITH and C.D. ARNAUD (1972). Hydrochlorothiazide effects on serum calcium and immuno-reactive parathyroid hormone concentrations. Studies in normal subjects. *Ann. Intern. Med.* 77, 587-591.
- SUKI, W.N., A.R. HULL, F.C. RECTOR Jr. and D.W. SELDIN (1967). Mechanism of the effect of thiazide diuretics on calcium and uric acid. *Clin. Res.* 15, 78.
- SUKI, W.N., J.J. JIUM, M. VAN MÜNDE, C. SALLER HEBERT, G. EKNOYAN and M. MARTINEZ-MALDONADO (1970). Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N. Engl. J. Med.* 283, 836.
- SUTOR, D.J. and S. SCHEIDT (1968). Identification standards for human urinary calculus components using crystallographic methods. *Brit. J. Urol.* 40, 22-32.
- THOMAS, J., E. THOMAS et P. DESGREZ (1965). Action hypocalcémique du benzothiazide appréciée sur 50 cas de lithiase rénale hypercalciurique. Etude conjointe de l'élimination phosphatée, magnésienne, uratique et du comportement de l'acidité titrable et du pH urinaire. *Thérapie XX*, 1443-1461.
- TORSTI, P. and B.A. LAMBERG (1964). The effect of a two-day treatment with chlorothiazide on the urinary excretion of calcium, phosphate and sodium in hyper- and hypocalcemia. *Acta Med. Scand. Suppl.* 412, 181-191.
- VERMEULEN, C.W. and E.S. LYON (1968). Mechanisms of genesis and growth of calculi. *Amer. J. Med.* 45, 684-692.
- WALSER, M. (1961). Calcium clearance as a function of sodium clearance in the dog. *Amer. J. Physiol.* 200, 1099-1104.
- WARSHAWI, J. (1960). Acute attacks of gout precipitated by chlorothiazide induced diuresis. *J. Amer. Med. Ass.* 172, 102-106.
- WATSON, L. and N.E. DALE (1966). The urinary excretion of calcium, phosphorus and creatinine in normal subjects and in patients with skin cancer. *Clin. Sci.* 31, 77-86.
- WEINBERGER, A., R. SHAIKIN, L. OLIVER, O. SPERLING, G.M. BERLYNE and A. de VRIES (1974). Parathyroid hormone and calcitonin in idiopathic hypercalciuria. *Biomed.* 21, 459-461.
- WILLIAMS, H.E., G.A. JOHNSON and L.H. SMITH Jr. (1971). The renal clearance of oxalate in normal subjects and patients with primary hyperoxaluria. *Clin. Sci.* 41, 213.
- WILLIAMS, H.E. (1974). Nephrolithiasis. *N. Engl. J. Med.* 290, 33-38.
- WILLS, M.R., J.R. GILL Jr. and F.C. BARTTER (1969). The interrelationships of calcium and sodium excretion. *Clin. Sci.* 37, 621-630.
- WILLS, M.R., C.Y.C. PAK, W.G. HAMMOND and F.C. BARTTER (1969). Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Amer. J. Med.* 47, 384-391.
- WILLS, M.R., E. ZISMAN, J. WORTSMAN, R.G. EVENS, C.Y.C. PAK and F.C. BARTTER (1970). The measurement of intestinal calcium absorption by external radio isotope counting: application to study of nephrolithiasis. *Clin. Sci.* 39, 96-106.
- WINNACKER, J.L., C.G. DUARTE, K.L. BECKER and A. PACE (1968). Thiazide-induced hypercalcemia. *Clin. Res.* 16, 277.
- WRONG, O. and H.E.F. DAVIS (1959). The excretion of acid in renal disease. *Quart. J. Med.* 28, 259-313.
- YENDT, E.R., R.J.A. GAGNÉ and M. COHANIM (1966). The effects of thiazides on

- idiopathic hypercalciuria. Amer. J. Med. Sci. 251, 107-118.
- YENDT, E.R. (1970). Renal calculi. Can. Med. Ass. J. 102, 479-489.
- ZAREMSKI, P.M. and A. HODGKINSON (1963). The renal clearance of oxalic acid in normal subjects and in patients with primary hyperoxaluria. Invest. Urol. 1, 87.
- ZUCKER, T.F. (1921). The relation of acid base equilibrium in the body to excretion of phosphorus and calcium. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 272-275.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd op 4 september 1931 te Breda geboren. In 1950 behaalde hij het diploma Gymnasium β aan het St. Canisius College te Nijmegen.

In 1958 legde hij het artsexamen af aan de Gemeente Universiteit te Amsterdam. Van 1959 tot 1960 was hij werkzaam als arts-assistent op de afdeling Interne Geneeskunde van het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg (Hoofd destijds: Dr. J.B. Stolte).

Van 1960 tot 1970 was hij huisarts te IJzendijke (Zeeuws-Vlaanderen).

In 1970 hervatte hij de specialisatie in de Interne Geneeskunde op de afdeling Interne III (Hoofd: Prof. Dr. J.C. Birkenhäger) van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.

Vanaf inschrijving in het specialistenregister per 1 januari 1975 is hij als chef de clinique op deze afdeling werkzaam.

NIERSTENEN, HYPERCALCIURIE EN DIURETICA

APPENDIX

J. H. M. Lockefeer

Tabel 3-1

| Nr. | Patient | Leeftijd | Geslacht | UVCa mg/24 ^u | | | Calcium Bloed mg% | | | Phosphor Bloed mg% | | | Totaal eiwit Bloed g/l | | |
|-----|-------------|----------|----------|-------------------------|---------|-----|-------------------|------------------|------------------|--------------------|---------|------|------------------------|---------|------|
| | | | | Voor | Tijdens | Na | Voor | Tijdens | Na | Voor | Tijdens | Na | Voor | Tijdens | Na |
| | | | | Therapie | | | Therapie | | | Therapie | | | Therapie | | |
| 1 | M.v.d.B. | 61 jr | ♂ | 316 | 177 | | 9.90 (9.80) | 10.02 (9.96) | | 3.28 | 2.56 | | 75.5 | 76.4 | |
| 2 | N.Z. | 50 jr | ♂ | 360 | 186 | 268 | 9.82 (10.08) | 9.83 (10.13) | 9.91 (9.99) | 3.47 | 2.72 | 3.17 | 69.0 | 68.3 | 72.8 |
| 3 | J.d.W.-D. | 61 jr | ♀ | 351 | 224 | 351 | 10.20 (10.20) | 10.17 (10.16) | 9.94 (9.77) | 2.90 | 3.27 | 4.13 | 73.5 | 74.1 | 77.2 |
| 4 | C.V. | 38 jr | ♂ | 364 | 177 | 234 | 9.73 (10.02) | 9.82 (9.95) | 10.31 (10.11) | 3.23 | 3.23 | 4.06 | 68.6 | 71.8 | 77.4 |
| 5 | P.D. | 36 jr | ♂ | 407 | 240 | 257 | 10.10 (10.17) | 9.86 (10.04) | 10.16 (10.43) | 2.97 | 3.09 | 3.52 | 72.7 | 70.7 | 70.4 |
| 6 | G.P. | 73 jr | ♀ | 289 | 177 | 302 | 10.27 (10.42) | 10.10 (9.83) | 10.40 (10.20) | 3.50 | 3.35 | 2.80 | 71.0 | 74.0 | 77.7 |
| 7 | C.v.d.B. | 52 jr | ♂ | 348 | 210 | | 10.05 (10.20) | 10.00 (10.11) | | 2.53 | 2.67 | | 67.0 | 71.6 | |
| 8 | W.d.K. | 32 jr | ♂ | 305 | 227 | 396 | 10.20 (10.34) | 10.16 (10.02) | 10.09 (9.99) | 3.10 | 3.41 | 3.83 | 70.8 | 76.5 | 76.2 |
| 9 | B.v.d.V. | 35 jr | ♂ | 253* | 241 | 308 | 10.10 (10.03) | 10.09 (9.85) | 10.52 (10.21) | 2.73 | 3.33 | 3.64 | 77.0 | 80.6 | 74.6 |
| 10 | H.D. | 35 jr | ♂ | 224 | 165 | 228 | 9.75 (10.08) | 9.58 (9.61) | 10.03 (9.93) | 2.50 | 2.66 | 2.31 | 68.0 | 71.6 | 75.8 |
| 11 | C.v.B. | 46 jr | ♂ | 181 | 229 | 347 | 9.90 (10.13) | 10.05 (9.89) | 9.16 | 3.75 | 3.27 | - | 70.0 | 73.5 | 68.0 |
| 12 | J.J.-v.d.H. | 49 jr | ♀ | 249 | 130 | | 9.80 (10.21) | 10.60 | | 2.98 | 3.40 | | - | 80.8 | |
| 13 | J.V. | 53 jr | ♂ | 455 | 210 | | 9.20 (9.20) | 10.04 (10.09) | | 3.50 | 2.76 | | 74.5 | 73.3 | |
| 14 | A.D. | 39 jr | ♂ | 139 | 146 | 254 | 10.03 (10.00) | 10.11 (9.93) | 9.51 (9.54) | 3.19 | 3.45 | 3.65 | 72.5 | 77.3 | 73.5 |
| 15 | M.v.L.-d.J. | 35 jr | ♀ | 209 | 141 | 212 | 9.80 (9.70) | 10.06 (10.03) | 10.06 (10.27) | 3.26 | 3.80 | - | 73.1 | 72.5 | 70.5 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|---------------|-------|---|-----|-----|-----|------------------|------------------|------------------|------|------|------|------|------|------|
| 16 | J.J. | 39 jr | ♂ | 312 | 264 | 328 | 10.26 (10.47) | 10.20 (10.33) | 9.87 (10.17) | 2.87 | 2.96 | 3.21 | 69.3 | 71.7 | 68.7 |
| 17 | L.d.I.R.-v.H. | 43 jr | ♀ | 243 | 125 | 222 | 9.92 (10.05) | 10.17 (10.33) | 9.43 (9.68) | 2.51 | 2.68 | 2.13 | 71.7 | 71.2 | 69.4 |
| 18 | G.P. | 44 jr | ♂ | 333 | 259 | | 10.62 (10.50) | 10.41 (10.16) | | 2.23 | 2.75 | | 76.5 | 78.9 | |
| 19 | P.v.v. | 60 jr | ♂ | 251 | 130 | | 9.74 (9.77) | 9.95 (10.19) | 10.08 (10.18) | 2.32 | 2.30 | 3.13 | 69.3 | 69.8 | 72.0 |
| 20 | E.P. | 26 jr | ♀ | 409 | 198 | | 9.81 (10.00) | 10.14 (10.08) | | 3.15 | 2.66 | | 68.8 | 74.9 | |
| 21 | J.v.d.H. | 64 jr | ♂ | 242 | 189 | 175 | 10.35 (10.06) | 10.44 (10.42) | 9.68 (9.50) | 2.60 | 2.05 | 2.64 | 78.8 | 76.1 | 75.1 |
| 22 | A.Kr.-F. | 45 jr | ♀ | 211 | 119 | 199 | 10.33 (10.01) | 9.77 (9.67) | 9.97 (9.74) | 3.31 | 3.49 | 3.46 | 80.1 | 76.0 | 78.0 |
| 23 | W.K.-M. | 40 jr | ♀ | 248 | 181 | 389 | 9.48 (9.58) | 9.87 (9.93) | 9.96 (10.14) | 3.72 | 2.49 | 2.96 | 72.2 | 73.0 | 70.9 |
| 24 | R.v.B. | 29 jr | ♂ | 291 | 183 | | 10.13 (10.26) | 10.38 (10.25) | | 3.07 | 3.12 | | 78.9 | 76.1 | |
| 25 | H.v.C. | 42 jr | ♂ | 310 | 234 | 262 | 9.90 (9.77) | 9.97 (10.09) | - | - | 2.70 | - | 76.7 | 71.9 | - |
| 26 | S.H. | 50 jr | ♂ | 258 | 140 | 335 | 9.60 (9.56) | 10.70 (10.59) | 10.13 (9.87) | 2.90 | 3.09 | 3.63 | 74.8 | 78.5 | 79.0 |
| 27 | J.G.-v.d.L. | 54 jr | ♀ | 269 | 181 | | 9.96 (9.84) | 10.24 (10.01) | | 3.20 | 2.81 | | 78.8 | 78.3 | |
| 28 | H.H. | 60 jr | ♂ | 375 | 289 | | 9.74 (10.02) | 10.32 (10.62) | | 3.55 | 2.25 | - | 68.9 | 69.5 | |
| 29 | L.L. | 42 jr | ♂ | 257 | 170 | | 10.00 (9.98) | 10.23 (10.10) | | 2.95 | 3.17 | | 75.0 | 76.2 | |
| 30 | A.L. | 43 jr | ♂ | 225 | 97 | | 9.94 (9.93) | 10.29 (10.25) | | 3.58 | 3.12 | | 73.3 | 79.3 | |

* UV_{Ca} gedurende gebruik van Snapper dieet.

∞

De tussen haakjes aangegeven waarden zijn omgerekend op een totaal proteïnegehalte in het bloed van 74.0 g per liter volgens de formule (Parfitt 1969):

$$\text{gecorrigeerde Ca} = \frac{\text{gemeten Ca}}{(0.6 + \text{totaal proteïne in g\%})} \times 18.5$$

Tabel 3-11

| Nr. | Pat. | Leeftijd | Geslacht | Duur Nefrolithiasis | | | Ernst van de klachten | | | Lozen van Gruis | | | Lithotomieën | | | Stenen op Röntg. foto (IVP of X BZ) | | |
|-----|-------------|----------|----------|---------------------|--------------|--------------|-----------------------|--------------|-----|-----------------|--------------|-----|--------------|--------------|-----|-------------------------------------|-------------------------|-----------------|
| | | | | Voor | Tijd d e n s | N a | Voor | Tijd d e n s | N a | Voor | Tijd d e n s | N a | Voor | Tijd d e n s | N a | B e g i n | T i j d e n s | N a |
| | | | | Therapie | | | Therapie | | | Therapie | | | Therapie | | | Therapie | | |
| 1 | M.v.d.B. | 61 jr | ♂ | 10 jr | 6 jr+ 11 mnd | | +++ | + | | - | - | | 4 | 1 | | 2 | (0) -2 (lith.+) | |
| 2 | N.Z. | 50 jr | ♂ | 0.5 jr | 4 jr+ 2 mnd | 1 jr+ 5 mnd | + | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 3 congl. | 3 | 3 |
| 3 | J.d.W.-D. | 61 jr | ♀ | 21 jr | 4 jr+ 3 mnd | 1 jr+ 3 mnd | + | - | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | C.V. | 38 jr | ♂ | 20 jr | 3 jr+ 4 mnd | 1 jr+ 8 mnd | +++ | + | + | - | - | - | 3 | 0 | 0 | 2 | (1) -1 | (1) +1 -1 |
| 5 | P.D. | 36 jr | ♂ | 10 jr | 3 jr+ 10 mnd | 1 jr+ 2 mnd | ++ | + | + | + | + | + | 2 | 0 | 0 | 1 | (0) -1 | (1) +1 |
| 6 | G.P. | 73 jr | ♀ | 6 jr | 1 jr+ 2 mnd | 2 jr+ 10 mnd | ++ | - | + | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 3 | (2) -1 | 2 |
| 7 | C.v.d.B. | 52 jr | ♂ | 24 jr | 4 jr+ 11 mnd | | +++ | + | | - | - | | 6 | 1 | | 2+6 flitters | (1+6) -1 (lith.+) | |
| 8 | W.d.K. | 32 jr | ♂ | 2 jr | 3 jr+ 3 mnd | 1 jr+ 7 mnd | + | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | B.v.d.V. | 35 jr | ♂ | 4.5 jr | 3 jr+ 5 mnd | 9 mnd | + | + | + | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) +1 |
| 10 | H.D. | 35 jr | ♂ | 16 jr | 3 jr+ 2 mnd | 1 jr+ 3 mnd | +++ | + | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 1 | (0) -1 | 0 |
| 11 | C.v.B. | 46 jr | ♂ | 17 jr | 2 jr+ 9 mnd | 7 mnd | ++ | + | + | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 | (0) -1 | 0 |
| 12 | J.J.-v.d.H. | 49 jr | ♀ | 2.5 jr | 4 jr | | ++ | ++ | | - | - | | 2 | 3 | | 6 | (3) -3 lith.+ | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|-------|---------|-----------------|----------------|-----|----|---|---|---|---|----|-----------------|-----------------------------|---------------------------------|----------------|
| 13 | J.V. | 53 jr | ♂ 21 jr | 4 jr | - | +++ | + | - | - | - | 4 | 1* | 2 | (1) -1 lith.t. | | |
| 14 | A.D. | 39 jr | ♂ 19 jr | 2.5jr | 1 jr+ 4 mnd | +++ | + | + | + | + | 4 | 0 | 0 | 6 flitters | (4) -2 | 4 |
| 15 | M.v.L.-d.J. | 35 jr | ♀ 2 jr | 1 jr+ 10 mnd | 1 jr+ 5 mnd | + | + | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1+ 5 flit. | (5 flitters) -1 | 5 |
| 16 | J.J. | 39 jr | ♂ 4 jr | 2 jr+ 7 mnd | 1 jr+ 2 mnd | + | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 17 | L.d.J.R-v.H. | 43 jr | ♀ 1 jr | 1 jr+ 11 mnd | 1 jr+ 9 mnd | +++ | - | + | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | (0) -1 |
| 18 | G.P. | 44 jr | ♂ 7 jr | 3.5jr | | ++ | ++ | - | - | - | 1 | 2* | 1+3 flitters | (3 fl.) -2 lith.t. +1 | | |
| 19 | P.v.V. | 60 jr | ♂ 24 jr | 2.5jr | 9 mnd | + | + | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 | 5 |
| 20 | E.P. | 26 jr | ♀ 2.5jr | 3 jr+ 3 mnd | | ++ | + | - | - | - | 1 | 1 | 4 | (3) -1 lith.t. | | |
| 21 | J.v.d.H. | 64 jr | ♂ 7 jr | 7.5mnd | 2.5jr | + | - | + | - | - | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 |
| 22 | A.Kr.-F. | 45 jr | ♀ 10 jr | 1 jr+ 11 mnd | 1 jr+ 4 mnd | ++ | + | + | - | - | 0 | 1 | 0 | 3+1 congl. | (1congl.) -2 (lith.t.) -1 | (0) -congl. |
| 23 | W.K.-M. | 40 jr | ♀ 4 jr | 1.5jr | 1 jr+ 8 mnd | + | - | + | - | - | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 3 |
| 24 | R.v.B. | 29 jr | ♂ 10 jr | 3 jr | | ++ | + | + | - | - | 0 | 0 | 1+4 flitters | (4flitters) -1 | | |
| 25 | H.v.C. | 42 jr | ♂ 1.5jr | 2 jr | 10mnd | ++ | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 26 | S.H. | 50 jr | ♂ 16 jr | 2 jr | 8 mnd | ++ | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 27 | J.G-v.d.L. | 54 jr | ♀ 6 jr | 2 jr+ 3 mnd | | ++ | ++ | + | + | - | 0 | 1 | 1 | (0) -1 lith.t. | | |
| 28 | H.H. | 60 jr | ♂ 37 jr | 2 jr | | ++ | ++ | - | - | - | 1 | 1 | 3 | (0) -3(lith.t.) | | |
| 29 | L.L. | 42 jr | ♂ 6 jr | 1 jr+ 8 mnd | | ++ | + | + | - | - | 0 | 0 | 3+2 flitters | (3) -2 flitters | | |
| 30 | A.L. | 43 jr | ♂ 24 jr | 1 jr+ 5 mnd | | ++ | + | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 1 | | |

* Nieuwvorming van stenen of aangroei van bestaande stenen.

Tabel 3-III

| Patienten | Bijkomende ziekten | Urine-acidificatie | Urinekweken | Aard van de stenen | Methode van steenanalyse |
|----------------|---|--------------------|---|-------------------------------------|--|
| 1 M.v.d.B. | Essentiële hypertensie | pH 5.9 → 5.3 | 1 x <i>E. Coli</i> 4 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |
| 2 N.Z. | Nodus in schildklier Varicose Cholelithiasis | pH 6.4 → 5.3 | 2 x <i>Proteus m.</i> 5 x steriel | | |
| 3 J.d.W.-D. | Essentiële hypertensie Niet toxisch multinod. struma TIA's | | 1 x <i>Proteus m.</i> 1 x <i>B. Anitratum</i> 6 x steriel | | |
| 4 C.V. | Operatie coarctatio aortae | pH 5.8 → 5.4 | 1 x <i>E. Coli</i> + <i>Enterococ</i> 5 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |
| 5 P.D. | Essentiële hypertensie | | 1 x <i>Enterococ</i> 6 x steriel | Calciumfosfaat | kristaloptisch |
| 6 G.P. | Niet toxisch multinod. Cholelithiasis struma Stembandpoliepen | pH 6.0 → 5.2 | 4 x steriel | | |
| 7 C.v.d.B. | Essentiële hypertensie Status na bestraling hypofysetumor | pH 6.0 → 5.0 | 7 x steriel | Calciumoxalaat en calciumfosfaat | kristaloptisch en röntgendiffractie |
| 8 W.d.K. | Operatie "cold nodule" in de schildklier | pH 5.7 → 4.3 | 3 x steriel | | |
| 9 B.v.d.V. | | pH 7.5 → 4.8 | 3 x steriel | | |
| 10 H.D. | Migraine | pH 5.7 → 5.0 | 1 x <i>E. Coli</i> 5 x steriel | Calciumoxalaat | kristaloptisch en röntgendiffractie |
| 11 C.v.B. | | pH 6.9 → 5.2 | 5 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |
| 12 J.J.-v.d.H. | Hyperlipoproteïnaemie Ila Schildklierknodus Adipositas | | 2 x <i>E. Coli</i> 4 x <i>Proteus m.</i> 5 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |

| | | | | | |
|------------------|---|--------------|---|---|-------------------|
| 13 J.V. | Essentiële hypertensie Diabetes mellitus Oud inferior infarct | pH 5.5 → 5.3 | 1 x <i>Klebsiella</i> 2 x <i>Staphylococcus albus</i> 6 x steriel | 1x calciumoxalaat en -fosfaat 1x calciumoxalaat | röntgendiffractie |
| 14 A.D. | | pH 5.9 → 5.4 | 6 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |
| 15 M.v.L.-d.J. | | pH → 4.9 | 1 x <i>Klebsiella</i> 1 x <i>Staphylococcus albus</i> 3 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |
| 16 J.J. | | pH 6.2 → 5.3 | 1 x <i>E.Coli</i> 4 x steriel | | |
| 17 L.d.I.R.-v.H. | | pH 5.5 → 5.3 | 2 x steriel | | |
| 18 G.P. | | pH 6.1 → 5.0 | 5 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |
| 19 P.v.V. | Oud anteroseptaal infarct Re.Bundeltak Block | pH → 4.9 | 4 x steriel | | |
| 20 E.P. | | pH 7.0 → 4.9 | 1 x <i>E.Coli</i> 6 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |
| 21 J.v.d.H. | Spondylosis van de lumbale wervelkolom | pH → 4.9 | 3 x steriel | | |
| 22 A.Kr.-F. | | pH 6.3 → 4.8 | 1 x <i>Klebsiella</i> 1 x <i>E.Coli</i> 9 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |
| 23 W.K.-H. | | pH 5.2 → 4.8 | 1 x <i>E.Coli</i> 3 x steriel | | |
| 24 R.v.B. | | pH 4.8 → 4.5 | 7 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |
| 25 H.v.C. | Essentiële hypertensie | pH 5.2 → 4.9 | 2 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |
| 26 S.H. | Essentiële hypertensie R8. Osteoporose | pH 5.4 → 4.9 | 2 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |
| 27 J.G.-v.d.L. | | pH 6.4 → 4.8 | 9 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |
| 28 H.H. | Essentiële hypertensie H.N.P. | pH 6.4 → 5.0 | 2 x steriel | Calciumoxalaat + spoor - fosfaat | röntgendiffractie |
| 29 L.L. | | pH 6.7 → 4.6 | 7 x steriel | Calciumfosfaat | röntgendiffractie |
| 30 A.L. | | pH 6.2 → 5.4 | 4 x steriel | Calciumoxalaat | röntgendiffractie |

[illegible]

Tabel 3-V

UV_p mg/24^u voor, tijdens en na behandeling met hygroton en % verandering t.o.v. uitgangswaarde.

| Aantal | Voor behan- deling (zuivelvrij) | 1e jaar behande- ling | % ver- an- de- ring | 2e jaar behande- ling | % ver- an- de- ring | 3e jaar behande- ling | % ver- an- de- ring | 4e jaar behande- ling | % ver- an- de- ring | 5e jaar behande- ling | % ver- an- de- ring | Gemiddeld gedurende behandeling | % ver- an- de- ring | Na staken van behandeling (zuivelvrij) |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--|
| n = 28 | 837 ± 261 | | | | | | | | | | | | | |
| n = 28 | | 812 ± 447 | 0 ± 28 | | | | | | | | | | | |
| n = 26 | | | | 851 ± 200 | +3 ± 29 | | | | | | | | | |
| n = 17 | | | | | | 863 ± 283 | +2 ± 29 | | | | | | | |
| n = 11 | | | | | | | | 914 ± 253 | -2 ± 28 | | | | | |
| n = 3 | | | | | | | | | | 835 ± 245 | -15 ± 7 | | | |
| n = 29 | | | | | | | | | | | | 845 ± 168 | +4 ± 24 | |
| n = 17 | 886 ± 296 | | | | | | | | | | | | | 1048 ± 228 |

Combinatietabel 4-VIII

Ca-Klaring/GFR

| Patient | Controle periode I (gem. waarde) | 1e Depletie- periode, II (gem. waarde) | % verandering t.o.v. controle- periode | Repletie- periode NaCl, III (gem. waarde) | % verandering t.o.v. controle- periode | % verandering t.o.v. 1e depletie- periode | 2e Depletie- periode, VI (gem. waarde) | % verandering t.o.v. controle- periode | Repletie- periode NaHCO ₃ , VII (gem. waarde) | % verandering t.o.v. controle- periode | % verandering t.o.v. 2e depletie- periode |
|-------------------------|---|---|--|---|--|---|---|--|--|--|--|
| 1 T.H. (kontrole) | 0.0110 | 0.0051 | -53.6% | 0.0570 | -48.2% | +11.8% | 0.0059 | -46.4% | 0.0061 | -44.5% | + 3.4% |
| 2 C.V. (kontrole) | 0.0149 | 0.0052 | -65.1% | 0.0151 | + 1.3% | +190.0% | 0.0084 | -43.6% | 0.0090 | -39.6% | + 7.1% |
| 3 M.V. (IHC) | 0.0245 | 0.0120 | -51.0% | 0.0148 | -39.6% | +23.3% | 0.0160 | -34.7% | 0.0154 | -37.1% | - 3.8% |
| 4 J.B. (IHC) | 0.0172 | 0.0078 | -54.7% | 0.0118 | -31.4% | +51.3% | 0.0073 | -57.6% | 0.0093 | -45.9% | + 27.4% |
| 5 P.S. (P.H.P.) | 0.0194 | 0.0103 | -46.9% | 0.0161 | -17.0% | +56.3% | 0.0155 | -20.1% | 0.0156 | -19.6% | + 0.6% |

De gemiddelde waarden voor Ca-klaring/GFR zijn voor wat betreft de depletieperioden berekend op of vanaf de derde dag van toediening van hydrochloorthiazide.

Het ultrafiltreerbare calcium in het serum werd berekend met de formule volgens Parfitt (1969).

$$0.6 \times \frac{\text{gemeten serum Ca (mg\%)}}{(0.6 \cdot \frac{\text{totaal eiwit in g\%}}{18.5})}$$

I - II: significante daling $p < 0.001$
 I - III: significante daling $p < 0.05$
 II - III: significante stijging $p < 0.05$

I - VI: significante daling $p < 0.005$
 I - VII: significante daling $p < 0.005$
 VI - VII: n.s.

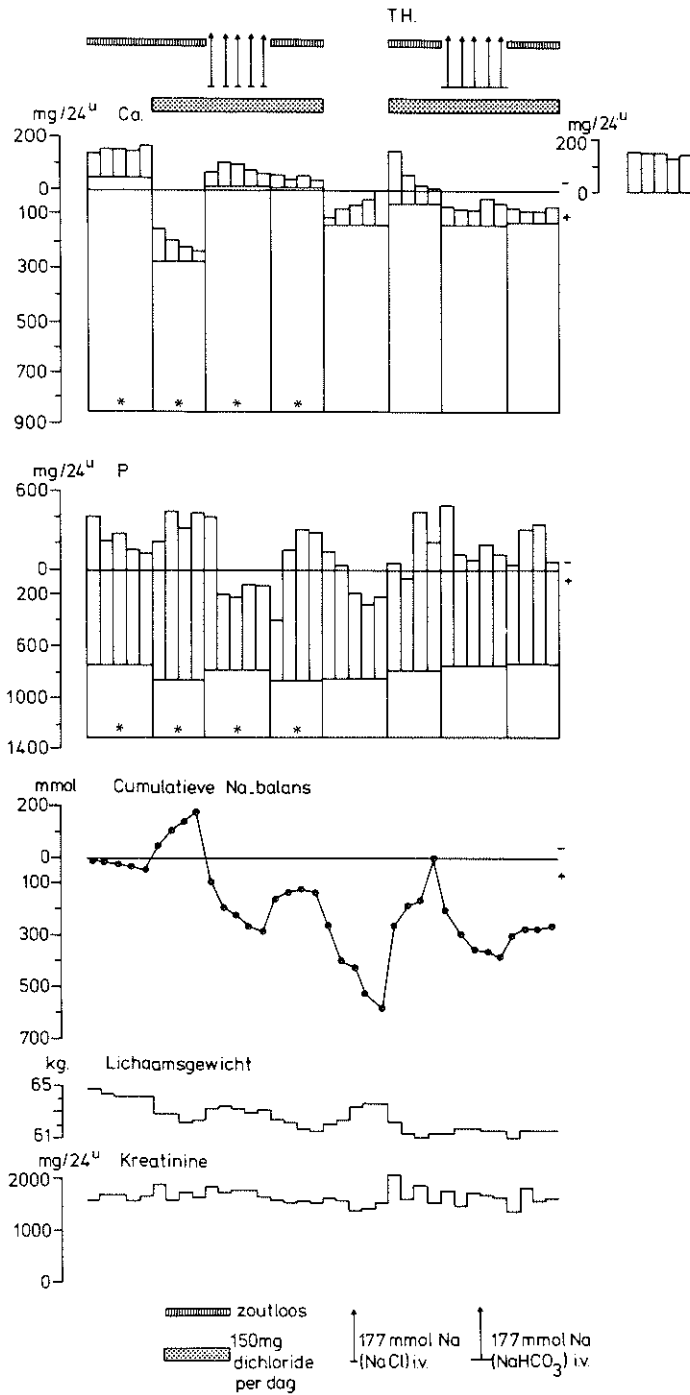
T.H. Tabel 4 IX ^B

| Periode | Mutaties | Dag in periode | Kreatinine klaring ml/min | Na-klaring ml/min | UV Ca $\mu\text{g/ml}$ | UV Ca/GFR $\mu\text{g/ml}$ | Ca-klaring ml/min | Ca-klaring/GFR |
|---------------|---|----------------|---------------------------|-------------------|------------------------|----------------------------|-------------------|----------------|
| A 5 dgn | contrôle normaal diëet | 4 | 128 | 0.46 | 88 | 0.68 | 1.45 | 0.0113 |
| I 5 dgn | zoutloos diëet | 2 | 120 | 0.04 | 80 | 0.67 | 1.28 | 0.0107 |
| | | 5 | 154 | 0.03 | 88 | 0.65 | 1.41 | 0.0105 |
| II 4 dgn | zoutloos + 150 mg /d. dichlotride | 3 | 118 | 0.15 | 39 | 0.33 | 0.61 | 0.0051 |
| III 5 dgn | normaal diëet dichlotride + Na-repl. (NaCl-I.V.) | 1 | 127 | 0.24 | 34 | 0.27 | 0.56 | 0.0043 |
| | | 2 | 153 | 1.08 | 61 | 0.40 | 1.01 | 0.0066 |
| | | 3 | 145 | 1.41 | 58 | 0.40 | 1.02 | 0.0070 |
| | | 5 | 116 | 1.45 | 34 | 0.30 | 0.57 | 0.0048 |
| IV 4 dgn | zoutloos +150mg dichlotride /d. | 3 | 125 | 0.14 | 38 | 0.30 | 0.58 | 0.0046 |
| V 5 dgn | normaal diëet | 4 | 121 | 0.15 | 69 | 0.57 | 1.15 | 0.0095 |
| VI 4 dgn | zoutloos +150mg dichlotride /d. | 2 | 117 | 0.45 | 75 | 0.64 | 1.17 | 0.0100 |
| | | 3 | 141 | 0.14 | 53 | 0.38 | 0.83 | 0.0059 |
| VII 5 dgn | normaal diëet dichlotride +Na-repl. (NaHCO ₃ -I.V) | 1 | 128 | 0.56 | 43 | 0.34 | 0.74 | 0.0058 |
| | | 3 | 134 | 1.25 | 42 | 0.31 | 0.68 | 0.0051 |
| | | 5 | 114 | 1.43 | 51 | 0.45 | 0.85 | 0.0074 |
| VIII 4 dgn | zoutloos +150 mg dichlotride /d. | 4 | 111 | 0.12 | 42 | 0.37 | 0.65 | 0.0058 |

T.H. Tabel 4 IX ^A

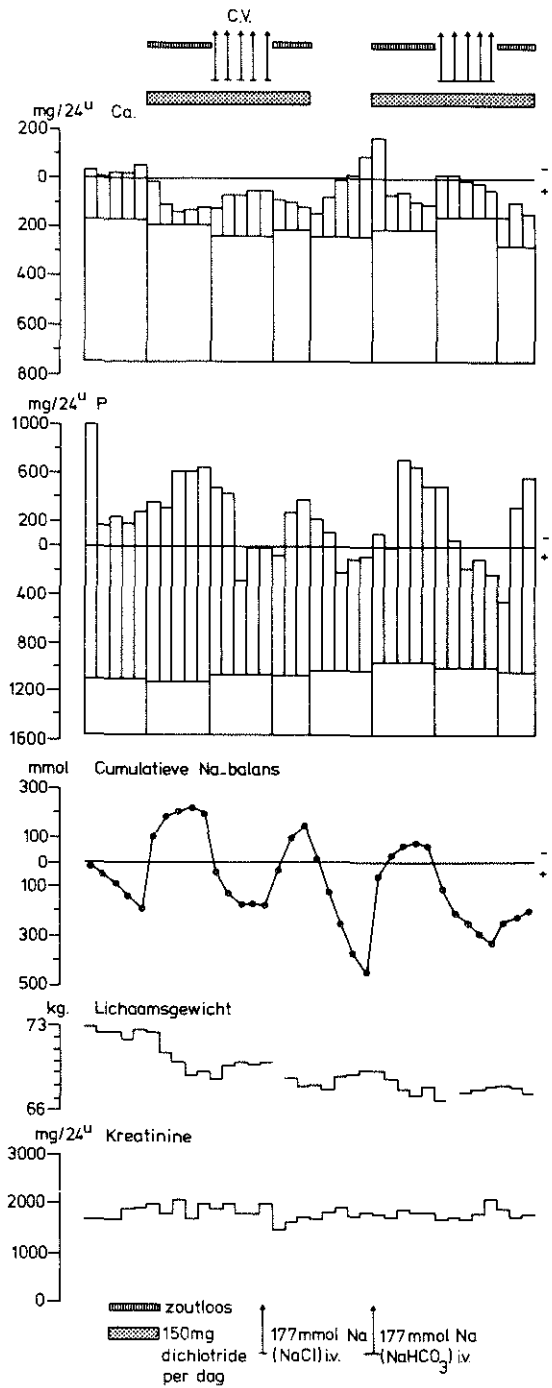
| Periode | mg/portie | mg/dag | %PEG/portie | mg/dag of gerekend voor 100% PEG | Intake-faecale excretie mg/dag | Balans mg/dag |
|---|-------------------|-------------|-------------|---|-----------------------------------|---|
| I 5 dgn zoutloos | Ca 4473 P 2822 | 895 564 | | | 848-895= - 47 * 1311-564= 747 | 848-(895+109)= - 156 * 1311-(564+983)= - 236 |
| II 4 dgn zoutloos + dichlotride | Ca 2310 P 1776 | 578 444 | | | 848-578= 270 * 1311-444= 867 | 848-(578 +75)= + 195 * 1311-(444+1234)=- 367 |
| III 5 dgn dichlotride +NaCl-inf. | Ca 4361 P 2652 | 872 530 | | | 848-872= - 24 * 1311-530= 781 | 848-(872+ 66)= - 90 * 1311-(530+735)= + 46 |
| IV 4 dgn zoutloos+ dichlotride | Ca 3429 P 1776 | 857 444 | | | 848-857= - 9 * 1311-444= 867 | 848-(857+ 43)= - 52 * 1311-(444+966)= - 99 |
| V 5 dgn (zuivelvrij) | Ca 3969 P 2620 | 794 524 | 110.7% | 717 473 | 848-717= 131 1311-473= 838 | 848-(717+ 81)= + 50 1311-(473+747)= + 91 |
| VI 4 dgn zoutloos+ dichlotride | Ca 2357 P 1551 | 589 387 | 73.4% | 802 528 | 848-802= 46 1311-528= 783 | 848-(802+109)= - 63 1311-(528+1050)= - 267 |
| VII 5 dgn dichlotrid + NaHCO ₃ -inf. | Ca 2221 P 1730 | 444 346 | 61.2% | 725 565 | 848-725= 123 1311-565= 746 | 848-(725+ 68)= + 55 1311-(565+786)= - 40 |
| VIII 4 dgn zoutloos+ dichlotride | Ca 4446 P 3527 | 1112 882 | 152.0% | 732 580 | 848-732= 118 1311-580= 731 | 848-(732+ 47)= + 69 1311-(580+930)= - 199 |

* Deze balans perioden zijn niet gecorrigeerd voor PEG



C.V. tabel 4 X^A

| Periode | mg/portie | mg/dag | %PEG/portie | mg/dag omgerekend voor 100% PEG | Intake-faecale excretie mg/dag | Balans mg/dag |
|---|-----------|--------|-------------|--|-----------------------------------|------------------------|
| I 5 dgn contrôleper. (zuivelvrij) | Ca 1859 | 372 | 64.0% | 581 | 752-581= 171 | 752-(581+198)= - 27 |
| | P 1454 | 291 | | 455 | 1544-455= 1089 | 1544-(455+1472)= - 383 |
| II 5 dgn zoutloos+ dichlotride | Ca 3527 | 705 | 125.8% | 560 | 752-560= 192 | 752-(560+ 89)= + 103 |
| | P 2687 | 537 | | 427 | 1544-427= 1117 | 1544-(427+1620)= - 503 |
| III 5 dgn dichlotride +NaCl:-inf. | Ca 2167 | 433 | 84.8% | 511 | 752-511= 241 | 752-(511+169)= + 72 |
| | P 2293 | 419 | | 494 | 1544-494= 1050 | 1544-(494+1141)= - 91 |
| IV 3 dgn zoutloos+ dichlotride | Ca 2178 | 726 | 134.1% | 541 | 752-541= 211 | 752-(541+109)= + 102 |
| | P 2006 | 669 | | 499 | 1544-499= 1045 | 1544-(499+1238)= - 193 |
| V 5 dgn (zuivelvrij) | Ca 2454 | 491 | 95.1% | 516 | 752-516= 236 | 752-(516+206)= + 30 |
| | P 2438 | 488 | | 513 | 1544-513= 1031 | 1544-(513+1025)= + 6 |
| VI 5 dgn zoutloos + dichlotride | Ca 2722 | 544 | 100.8% | 540 | 752-540= 212 | 752-(540+176)= + 36 |
| | P 3009 | 602 | | 597 | 1544-597= 947 | 1544-(597+1440)= - 493 |
| VII 5 dgn dichlotride +NaHCO ₃ -inf. | Ca 3248 | 650 | 109.0% | 536 | 752-536= 156 | 752-(536+144)= + 12 |
| | P 2944 | 589 | | 540 | 1544-540= 1004 | 1544-(540+1033)= - 29 |
| VIII 3 dgn zoutloos + dichlotride | Ca 1524 | 508 | 107.3% | 473 | 752-473= 279 | 752-(473+140)= + 139 |
| | P 1520 | 506 | | 472 | 1544-472= 1072 | 1544-(472+1222)= - 150 |



C.V. tabel 4 X^B

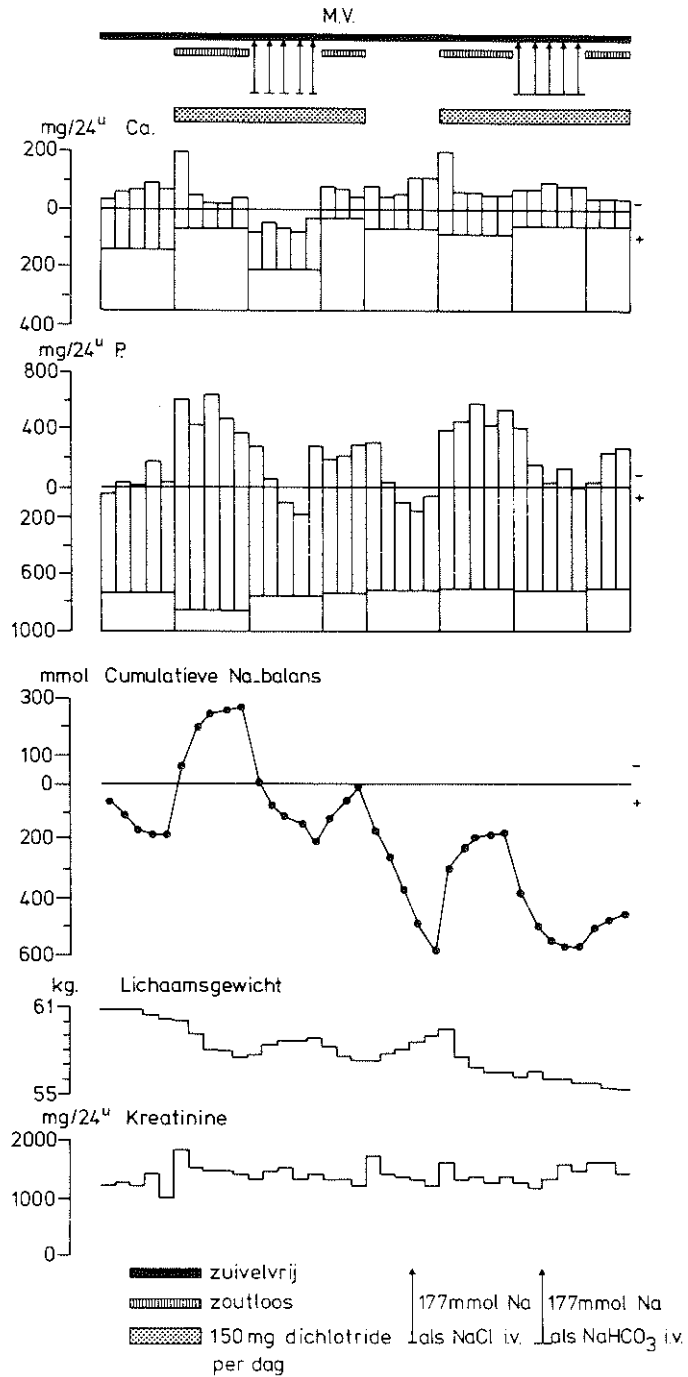
| Periode | Mutaties | Dag in periode | Kreatinine klaring ml/min | Na-klaring ml/min | UV Ca $\mu\text{g/min}$ | UV Ca/GFR $\mu\text{g/ml}$ | Ca-klaring ml/min | Ca-klaring/GFR |
|---------------|--|----------------|---------------------------|-------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------|----------------|
| I 5 dgn | controle normaal diëet | 1 | 144 | 0.50 | 126 | 0.87 | 2.14 | 0.0149 |
| II 5 dgn | zoutloos +150 mg dichlotride/d. | 1 | 156 | 1.60 | 124 | 0.79 | 2.13 | 0.0137 |
| | | 3 | 149 | 0.17 | 38 | 0.26 | 0.60 | 0.0040 |
| | | 5 | 126 | 0.026 | 48 | 0.38 | 0.80 | 0.0063 |
| III 5 dgn | normaal diëet dichlotride + Na-repl. (NaCl-I.V.) | 4 | 143 | 1.59 | 133 | 0.93 | 2.33 | 0.0163 |
| | | 5 | 159 | 1.58 | 133 | 0.83 | 2.19 | 0.0138 |
| IV 3 dgn | zoutloos + 150 mg dichlotride/d. | 3 | 126 | 0.26 | 66 | 0.52 | 1.02 | 0.0081 |
| V 5 dgn | normaal diëet | 4 | 138 | 0.056 | 171 | 1.23 | 2.72 | 0.0197 |
| VI 5 dgn | zoutloos +150 mg dichlotride/d. | 2 | 138 | 0.49 | 99 | 0.72 | 1.59 | 0.0115 |
| | | 5 | 144 | 0.051 | 73 | 0.51 | 1.21 | 0.0084 |
| VII 5 dgn | normaal diëet dichlotride+ Na-repl. (NaHCO ₃ -I.V.) | 4 | 137 | 1.41 | 91 | 0.67 | 1.44 | 0.0105 |
| | | 5 | 159 | 1.43 | 76 | 0.48 | 1.20 | 0.0075 |
| VIII 3 dgn | zoutloos+ 150 mg dichlotride/d. | 1 | 169 | 0.51 | 81 | 0.48 | 1.29 | 0.0076 |
| | | 3 | 140 | 0.26 | 87 | 0.62 | 1.37 | 0.0097 |

M.V. tabel 4 XI^B

| Periode | Mutaties | Dag in periode | Kreatinine klaring ml/min | Na-klaring ml/min | UVCa μ g/min | UVCa/GFR μ g/ml | Ca-klaring ml/min | Ca-klaring/GFR |
|---------------|--|----------------|---------------------------|-------------------|------------------|---------------------|-------------------|----------------|
| I 5 dgn | contrôle (zuivelvrij) | 2 | 104 | 0.45 | 139 | 1.33 | 2.37 | 0.0228 |
| | | 4 | 106 | 0.59 | 166 | 1.57 | 2.78 | 0.0262 |
| II 5 dgn | zoutloos + 150 mg dichlotride/ d. | 4 | 99 | 0.16 | 73 | 0.73 | 1.19 | 0.0120 |
| III 5 dgn | zuivelvrij diëet, dichlo- tride + Na- repl. (NaCl-I.V.) | 1 | 96 | 0.33 | 90 | 0.94 | 1.47 | 0.0153 |
| | | 3 | 115 | 1.33 | 101 | 0.87 | 1.64 | 0.0143 |
| IV 3 dgn | zoutloos + 150mg dichlotride/ d. | 1 | 101 | 0.58 | 73 | 0.72 | 1.23 | 0.0122 |
| V 5 dgn | (zuivelvrij) | 2 | 109 | 0.072 | 75 | 0.69 | 1.28 | 0.0117 |
| | | 5 | 95 | 0.17 | 125 | 1.32 | 2.03 | 0.0214 |
| VI 5 dgn | zoutloos + 150 mg dichlotride/d. | 2 | 94 | 0.46 | 108 | 1.15 | 1.73 | 0.0184 |
| | | 4 | 90 | 0.16 | 91 | 1.00 | 1.44 | 0.0160 |
| VII 5 dgn | zuivelvrij diëet, dichlotride +Na-repl. (NaHCO ₃ -I.V.) | 2 | 91 | 0.99 | 89 | 0.98 | 1.55 | 0.0170 |
| | | 5 | 113 | 1.55 | 94 | 0.83 | 1.56 | 0.0138 |
| VIII 3 dgn | zoutloos + 150mg dichlotride/d. | 3 | 96 | 0.16 | 68 | 0.71 | 1.14 | 0.0119 |

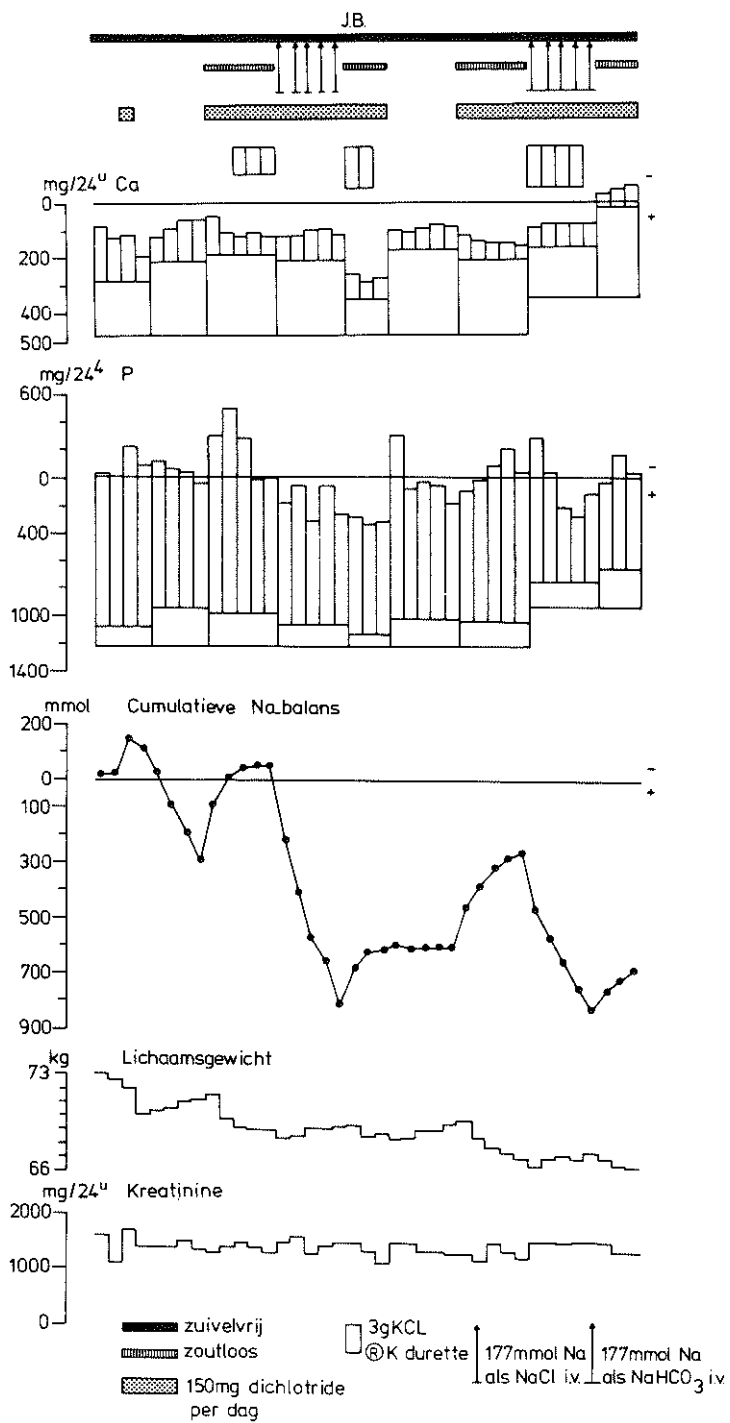
M.V. tabel 4XI A

| Periode | mg/portie | mg/dag | %PEG/portie | mg/d.g om- gerekend voor 100% PEG | Intake-faecale excretie mg/dag | Balans mg/dag |
|--|-----------|--------|-------------|--|-----------------------------------|-----------------------|
| I 5 dgn controleper. (zuivelvrij) | Ca 1202 | 240 | 113.9% | 211 | 349-211= 138 | 349-(211+204)= - 66 |
| | P 1421 | 284 | | 249 | 989-249= 740 | 989-(249+788)= - 48 |
| II 5 dgn zoutloos + dichlotride | Ca 1241 | 248 | 88.3% | 281 | 349-281= 68 | 349-(281+135)= - 67 |
| | P 603 | 122 | | 138 | 989-138= 851 | 989-(138+1359)= - 508 |
| III 5 dgn dichlotride +NaCl-inf. | Ca 740 | 148 | 107.5% | 138 | 349-138= 211 | 349-(138+151)= + 60 |
| | P 1203 | 241 | | 224 | 989-224= 765 | 989-(224+831)= - 66 |
| IV 3 dgn zoutloos + dichlotride | Ca 1709 | 570 | 176.6% | 323 | 349-323= 26 | 349-(323+ 89)= - 63 |
| | P 1305 | 435 | | 246 | 989-246= 743 | 989-(246+979)= - 236 |
| V 5 dgn (zuivelvrij) | Ca 390 | 78 | 28.1% | 278 | 349-278= 71 | 349-(278+150)= - 79 |
| | P 371 | 74 | | 263 | 989-263= 726 | 989-(263+730)= - 4 |
| VI 5 dgn zoutloos + dichlotride | Ca 1228 | 246 | 95.7% | 257 | 349-257= 92 | 349-(257+172)= - 80 |
| | P 1356 | 271 | | 283 | 989-283= 706 | 989-(283+1188)= - 482 |
| VII 5 dgn dichlotride + NaHCO ₃ -inf. | Ca 1142 | 228 | 79.0% | 289 | 349-289= 60 | 349-(289+138)= - 78 |
| | P 1047 | 207 | | 265 | 989-265= 724 | 989-(265+940)= - 216 |
| VIII 3 dgn zoutloos + dichlotride | Ca 837 | 279 | 95.5% | 292 | 349-292= 57 | 349-(292+ 98)= - 41 |
| | P 841 | 280 | | 293 | 989-293= 696 | 989-(293+884)= - 188 |



J.B. tabel 4 XII A

| Periode | mg/portie | mg/dag | %PEG/portie | mg/dag omgerekend voor 100% PEG | Intake-faecale excretie mg/dag | Balans mg/dag |
|---|-----------|--------|-------------|--|-----------------------------------|------------------------|
| I 4 dgn contrôleper. (zuivelvrij) | Ca 270 | 68 | 33.2% | 205 | 484-205= 279 | 484-(205+156)= + 123 |
| | P 171 | 43 | | 130 | 1217-130= 1087 | 1217-(130+1103)= - 16 |
| I 4 dgn contrôleper. (zuivelvrij) | Ca 914 | 229 | 82.5% | 278 | 484-278= 206 | 484-(278+124)= + 82 |
| | P 892 | 223 | | 270 | 1217-270= 947 | 1217-(270+996)= - 49 |
| II 5 dgn zoutloos+ dichlotride | Ca 737 | 147 | 49.8% | 295 | 484-295= 189 | 484-(295+ 89)= + 106 |
| | P 584 | 117 | | 235 | 1217-235= 982 | 1217-(235+1195)= - 213 |
| III 5 dgn dichlotride +NaCl-inf. | Ca 1104 | 221 | 80.5% | 274 | 484-274= 210 | 484-(274+99)= + 111 |
| | P 662 | 132 | | 164 | 1217-164= 1053 | 1217-(164+844)= + 209 |
| IV 3 dgn zoutloos+ dichlotride | Ca 74 | 25 | 18.3% | 137 | 484-137= 347 | 484-(137+ 74)= + 273 |
| | P 43 | 14 | | 78 | 1217-78= 1139 | 1217-(78+825)= + 314 |
| V 5 dgn (zuivelvrij) | Ca 1842 | 368 | 117.3% | 314 | 484-314= 170 | 484-(314+ 74)= + 96 |
| | P 1106 | 221 | | 189 | 1217-189= 1028 | 1217-(189+976)= + 52 |
| VI 5 dgn zoutloos+ dichlotride | Ca 2165 | 433 | 157.8% | 274 | 484-274= 210 | 484-(274+ 66)= + 144 |
| | P 1411 | 282 | | 179 | 1217-179= 1038 | 1217-(179+1074)= - 36 |
| VII 5 dgn dichlotride+ NaHCO ₃ -inf. | Ca 751 | 150 | 80.5% | 187 | 345-187= 158 | 345-(187+ 77)= + 81 |
| | P 724 | 145 | | 180 | 947-180= 767 | 947-(180+710)= + 57 |
| VIII 3 dgn zoutloos+ dichlotride | Ca 519 | 173 | 53.2% | 326 | 345-326= 19 | 345-(326+ 59)= - 40 |
| | P 452 | 151 | | 283 | 947-283= 664 | 947-(283+717)= - 53 |



J.B. tabel 4XII^B

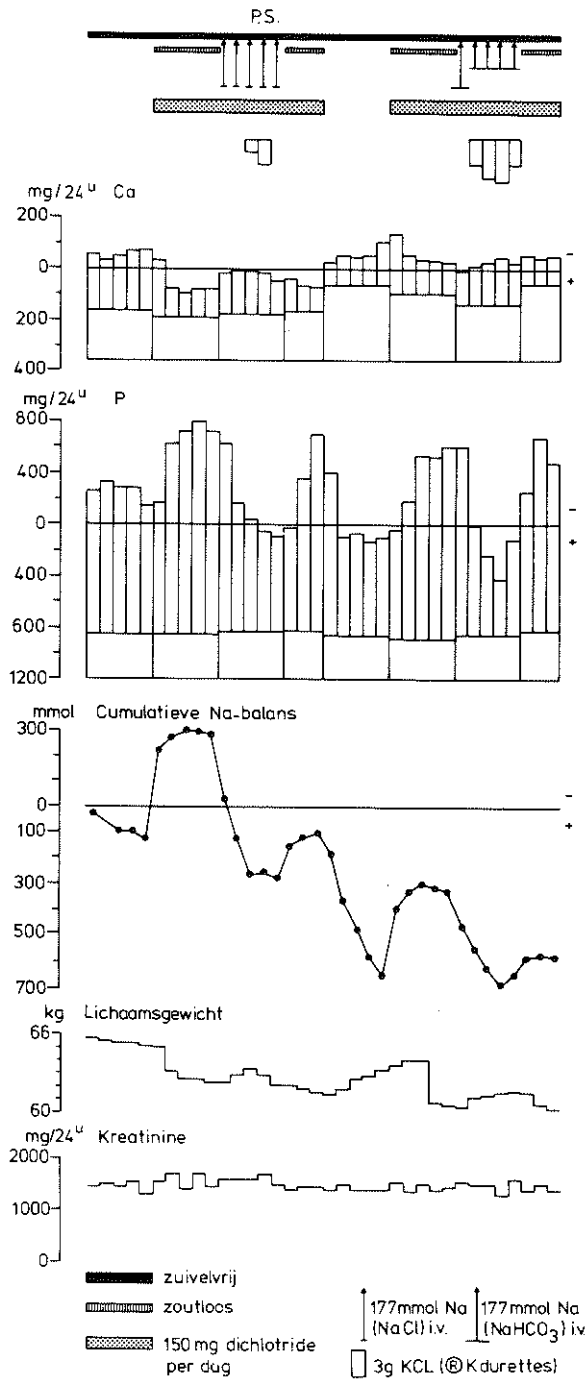
| Periode | Mutaties | Dag in periode | Kreatinine klaring ml/min | Na-klaring ml/min | UV _{Ca} µg/min | UV _{Ca} /GFR µg/ml | Ca-klaring ml/min | Ca-klaring/GFR |
|---------------|--|----------------|---------------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------|----------------|
| I 8 dgn | contrôle (zuivelvrij) | 8 | 98 | 0.18 | 101 | 1.02 | 1.69 | 0.0172 |
| II 5 dgn | zoutloos + 150mg dichlotride/d. | 3 | 100 | 0.14 | 49 | 0.49 | 0.78 | 0.0078 |
| III 5 dgn | zuivelvrij diëet dichlotride + Na-repl. (NaCl-I.V.) | 1 | 94 | 0.19 | 61 | 0.65 | 1.12 | 0.0119 |
| | | 2 | 114 | 0.62 | 63 | 0.55 | 1.00 | 0.0088 |
| | | 3 | 88 | 0.74 | 76 | 0.86 | 1.05 | 0.0119 |
| | | 4 | 91 | 1.13 | 80 | 0.88 | 1.32 | 0.0145 |
| | | 5 | 97 | 0.83 | 66 | 0.68 | 1.13 | 0.0117 |
| IV 3 dgn | zoutloos + 150 mg dichlotride/d. | 2 | 91 | 0.33 | 43 | 0.47 | 0.67 | 0.0074 |
| V 5 dgn | (zuivelvrij) | 4 | 101 | 0.07 | 57 | 0.56 | 0.95 | 0.0094 |
| VI 5 dgn | zoutloos + 150mg dichlotride/d. | 5 | 78 | 0.16 | 34 | 0.44 | 0.57 | 0.0073 |
| VII 5 dgn | zuivelvrij diëet dichlotride + Na-repl. (NaHCO ₃ -I.V.) | 1 | 92 | 0.54 | 49 | 0.53 | 0.95 | 0.0104 |
| | | 4 | 104 | 1.42 | 56 | 0.53 | 0.89 | 0.0085 |
| | | 5 | 105 | 1.16 | 53 | 0.51 | 0.93 | 0.0089 |
| VIII 3 dgn | zoutloos + 150mg dichlotride/d. | 3 | 92 | 0.22 | 47 | 0.51 | 0.81 | 0.0088 |

P.S. tabel4 XIII^B

| Periode | Mutaties | Dag in periode | Kreatinine klaring ml/min | Na-klaring ml/min | UV Ca/ µg/min | UV Ca/ GFR µg/ml | Ca-klaring ml/min | Ca-klaring/ GFR |
|---------------|--|----------------|---------------------------|-------------------|------------------|------------------------|-------------------|--------------------|
| I 5 dgn | contrôle (zuivelvrij) | 2 | 107 | 0.49 | 134 | 1.25 | 2.03 | 0.0190 |
| | | 4 | 125 | 0.66 | 160 | 1.28 | 2.46 | 0.0197 |
| II 5 dgn | zoutloos + 150 mg dichlo- tride/d. | 4 | 108 | 0.075 | 75 | 0.70 | 1.11 | 0.0103 |
| III 5 dgn | zuivelvrij diëet, dichlo- tride + Na-repl (NaCl-I.V.) | 1 | 100 | 0.24 | 109 | 1.09 | 1.68 | 0.0168 |
| | | 3 | 118 | 0.88 | 118 | 1.00 | 1.80 | 0.0153 |
| IV 3 dgn | zoutloos + 150mg dichlo- tride/d. | 1 | 97 | 0.74 | 90 | 0.93 | 1.40 | 0.0144 |
| V 5 dgn | (zuivelvrij) | 2 | 91 | 0.038 | 84 | 0.92 | 1.31 | 0.0144 |
| | | 5 | 106 | 0.23 | 117 | 1.10 | 1.77 | 0.0167 |
| VI 5 dgn | zoutloos + 150mg dichlo- tride/d. | 2 | 88 | 0.44 | 102 | 1.16 | 1.52 | 0.0173 |
| | | 4 | 94 | 0.038 | 89 | 0.95 | 1.29 | 0.0137 |
| VII 5 dgn | zuivelvrij diëet, dichlo- tride+Na-repl. (NaHCO ₃ -I.V.) | 2 | 99 | 0.79 | 107 | 1.08 | 1.69 | 0.0171 |
| | | 5 | 119 | 1.37 | 106 | 0.90 | 1.68 | 0.0141 |
| VIII 3 dgn | zoutloos + 150mg dichlo- tride/d. | 3 | 88 | 0.054 | 73 | 0.83 | 1.16 | 0.0132 |

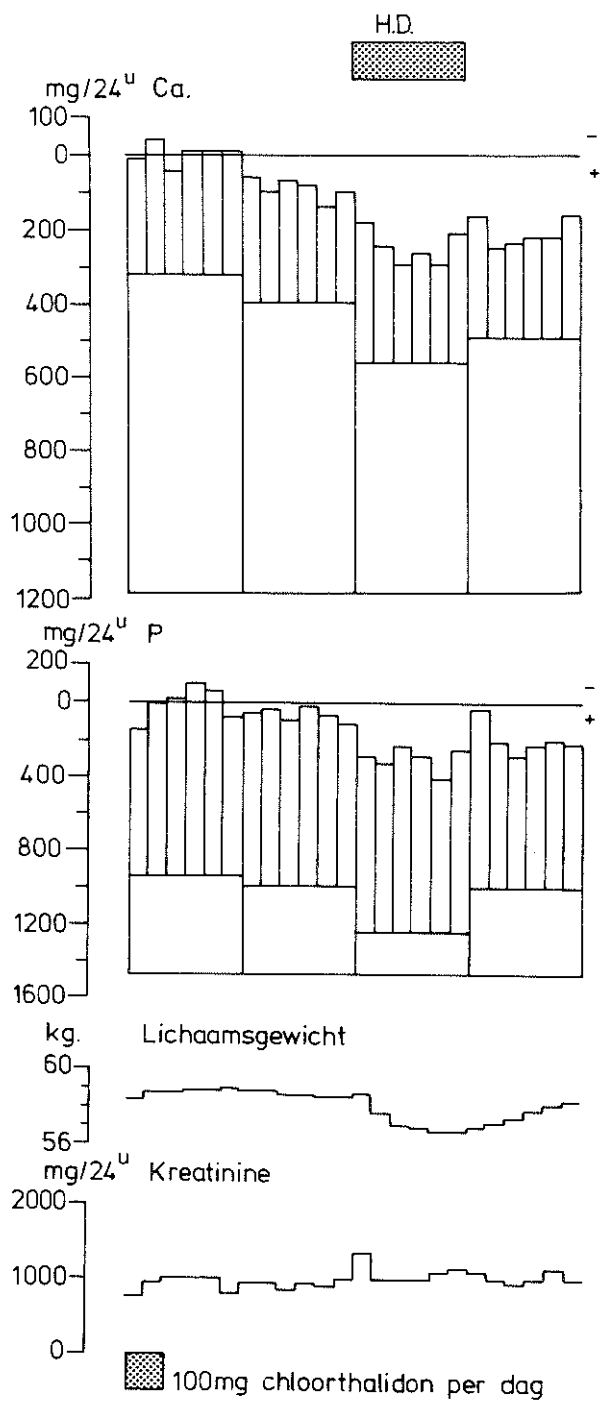
P.S. tabel 4 XIII^A

| Periode | mg/portie | mg/dag | %PEG/portie | mg/dag on- gerekend voor PEG 100% | Intake-faecale excretie mg/dag | Balans mg/dag |
|---|-------------------|------------|-------------|--|-----------------------------------|---|
| I 5 dgn contrôleper. (zuivelvrij) | Ca 939 P 1553 | 188 311 | 93.7% | 201 332 | 364-201= 163 1202-332= 870 | 364-(201+218)= - 55 1202-(332+1136)= - 266 |
| II 5 dgn zoutloos + dichlotride | Ca 681 P 1291 | 136 258 | 76.9% | 177 336 | 364-177= 187 1202-336= 866 | 364-(177+127)= + 60 1202-(336+1480)= - 614 |
| III 5 dgn dichlotride +NaCl-inf. | Ca 913 P 1686 | 183 337 | 96.5% | 190 349 | 364-190= 174 1202-349= 853 | 364-(190+157)= + 17 1202-(349+988)= - 135 |
| IV 3 dgn zoutloos + dichlotride | Ca 455 P 870 | 152 290 | 78.6% | 193 369 | 364-193= 171 1202-369= 833 | 364-(193+111)= + 60 1202-(369+1192)= - 359 |
| V 5 dgn (zuivelvrij) | Ca 1409 P 1686 | 282 337 | 96.6% | 292 349 | 364-292= 72 1202-349= 853 | 364-(292+127)= - 55 1202-(349+851)= + 2 |
| VI 5 dgn zoutloos + dichlotride | Ca 1174 P 1389 | 235 278 | 88.7% | 265 313 | 364-265= 99 1202-313= 889 | 364-(265+150)= - 51 1202-(313+1259)= - 370 |
| VII 5 dgn dichlotride +NaHCO ₃ -inf. | Ca 931 P 1441 | 186 288 | 82.6% | 225 349 | 364-225= 139 1202-349= 853 | 364-(225+142)= + 2 1202-(349+819)= + 34 |
| VIII 3 dgn zoutloos + dichlotride | Ca 851 P 1080 | 284 360 | 93.4% | 304 385 | 364-304= 60 1202-385= 817 | 364-(304+106)= - 46 1202-(385+1294)= - 477 |



H.D. tabel 4 XIV ^A

| Periode | mg/portie | mg/dag | %PEG/portie | mg/dag ongere- kend voor 100% PEG | Intake-faecale excretie mg/dag | Balans mg/dag |
|---|-----------|--------|-------------|---|-----------------------------------|-----------------------|
| I 6 dgn Contrôleper. | Ca 3163 | 527 | 60.8% | 867 | 1189-867= 322 | 1189-(867+319)= + 3 |
| | P 1981 | 330 | | 543 | 1476-543= 933 | 1476-(543+926)= + 7 |
| II 6 dgn Contrôleper. | Ca 2903 | 484 | 61.5% | 787 | 1189-787= 402 | 1189-(787+319)= + 83 |
| | P 1740 | 290 | | 472 | 1476-472= 1004 | 1476-(472+930)= + 74 |
| III 6 dgn 100mg chloor- thylidon/d. | Ca 6724 | 1121 | 179.5% | 624 | 1189-624= 565 | 1189-(624+306)= + 259 |
| | P 2369 | 395 | | 220 | 1476-220= 1256 | 1476-(220+950)= + 306 |
| IV 6 dgn Contrôleper. | Ca 3857 | 643 | 93.7% | 686 | 1189-686= 503 | 1189-(686+285)= + 218 |
| | P 2541 | 424 | | 453 | 1476-453= 1023 | 1476-(453+817)= + 206 |



H.D. tabel 4 XIV B

| Periode | Gemiddelde UV _{Ga} µg/min | * Gemiddelde calcium klaring ml/min |
|-------------------------------------|--|--|
| I contrôleperiode | 222 | 2.71 |
| II contrôleperiode | 207 | 3.27 |
| III 100mg chloor- thalidon/d. | 203 | 3.02 |
| IV contrôleperiode | 198 | 2.54 |

Berekend volgens de formule :

$$* \frac{0.6 \times \text{gemeten calciumconcentratie}}{0.6 + \text{totaal proteïne in g\%}}$$

18.5

Tabel 5-III

Overzicht van ^{47}Ca resorptie zonder en met behandeling met chloorthalidon: 8 patienten onderzocht met een carrier van 200 mgCa⁺ en 3 patienten met een carrier van 50 mgCa⁺

| Patient nr. (Tabel II, Hoofdstuk 3) | M/V | Leeftijd | Gebruik van hygroton | Duur van behandeling met hygroton | Duur van staken van hygroton | mgCa als carrier | ^{47}Ca resorptie % dosis | ^{47}Ca resorptie % dosis | onbehandeld/ behandeld % dosis |
|---|-----|----------|-------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|--|
| J.d.W.-D. 3 | V | 61 jr | + | 51 maanden | 12 maanden | 200 | 8.9 | 26.2 | - 17.3 |
| H.D. 10 | M | 36 jr | + | 26.5 mnd | 12 mnd | 200 | 26 | 37.3 | - 11.3 |
| A.D. 14 | M | 39 jr | + | 29 mnd | 12 mnd | 200 | 24 | 38.7 | - 14.7 |
| J.J. 16 | M | 39 jr | + | 27.5 mnd | 9 mnd | 200 | 33.2 | 41.9 | - 8.7 |
| A.Kr.-F. 22 | V | 45 jr | + | 21 mnd | 9 mnd | 200 | 37.7 | 38.1 | - 0.4 |
| W.K.-M. 23 | V | 40 jr | + | 17.5 mnd | 13 mnd | 200 | 28.5 | 33.8 | - 5.3 |
| L.L. 29 | M | 42 jr | + | 13 mnd | | 200 | 39.2 | 44.7 | - 5.5 |
| A.L. 30 | M | 43 jr | + | 9.5 mnd | 10 mnd | 200 | 26.1 | 31.5 | - 5.4 |
| | | 43.1 jr | + | \bar{x} 20.4 mnd | \bar{x} 11.3 mnd | 200 | \bar{x} 28.0 (SD 9.5) | \bar{x} 36.5 (SD 5.9) | \bar{x} - 9.7 (SD 4.9) $p < 0.001^x$ |
| N.Z. 2 | M | 49 jr | + | 50 mnd | 17 mnd | 50 | 55.5 | 61.3 | - 5.8 |
| C.V. 4 | M | 38 jr | + | 40 mnd | 22 mnd | 50 | 61.2 | 74.6 | - 13.4 |
| W.d.K. 8 | M | 32 jr | + | 39 mnd | 17 mnd | 50 | 48.6 | 100.0 | - 51.4 |
| | | | + | \bar{x} 43.0 mnd | \bar{x} 18.7 mnd | 50 | \bar{x} 55.1 (SD 6.3) | \bar{x} 78.6 (SD 19.7) | \bar{x} - 23.5 (SD 24.4) n.s. |

^xp werd berekend met de gepaarde Student's t test.

Berekening van "pool" en accretiesnelheid; Gebruikte afkortingen, symbolen en formules.

Na twee dagen volgt de hoeveelheid ^{47}Ca in het bloed de formule:

$$a_t = a_o \cdot e^{-kt}.$$

a_t = activiteit in % dosis per liter op tijdstip t

a_o = activiteit in % dosis per liter op tijdstip o , berekend door extrapolatie van het lineaire deel van de serum activiteitscurve tot t_o bij gebruik van een semi-logaritmische schaalverdeling.

t_o = tijdstip van injectie van ^{47}Ca .

t = tijd verstreken sinds t_o

k = "fractional turnover rate" = fractie per dag omgezet

$\int_{t_o}^t a_t dt$ = geïntegreerde activiteit van t_o tot t berekend volgens

$$t_o \int_0^2 a_t dt + \int_2^t a_t dt$$

$$\int_2^t a_t dt = \frac{a_o}{k} (1 - e^{-kt})$$

$t_o \int_0^2 a_t dt$ bepaald door grafische integratie van het niet lineaire deel der serum-activiteitscurve.

K_u = calcium klaring door nier in liter per 24^u , berekend volgens

$$K_u = \frac{\text{totaal } ^{47}\text{Ca uitgescheiden in urine tot tijdstip } t}{o \int_0^t a_t dt + \int_2^t a_t dt.}$$

K_f = klaring van calcium via de darm van 2 - 6 dagen

(porties gescheiden met behulp van karmijnrood) berekend volgens

$$K_f = \frac{\text{totaal } ^{47}\text{Ca in faeces van 2 - 6 dagen}}{2 \int_2^6 a_t dt}$$

$$U = K_u + K_f$$

S = calciumspace in liters berekend uit $MCR = k \times S$

MCR = Metabolic clearance rate in liter per dag

$$= \frac{100}{\int_0^2 a_t dt + \int_2^\infty a_t dt}$$

A = Accretie snelheid in liter per dag

$$= MRC - U$$

De berekeningsmethode werd vergeleken met die van Bauer (1958) en Wendenberg (1962) en gaf precies dezelfde uitkomsten.

Tabel 7-11

| Patient nr. | M/V | Leef- tijd | Gebruik van hygroton | Duur van behande- ling met hygroton | Duur van staken van hygroton | Nuchter serum- Ca mg% | Ca mg% | Nuchter serum- PTH pg eq. runder PTH | Δ PTH pg eq. runder PTH | Verschiil Δ PTH (pg eq. runder PTH) tusssen onbe- handeld en behan- deld |
|-------------|-----|---------------|----------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------|-----------|---|---|---|
| N.Z. | 2 | M | 49 jr | 50 mnd | | 10.04 | 1.76 | 605 | 115 | + 40 |
| | | | | | 11 mnd | 10.44 | 1.24 | 510 | 75 | |
| J.d.W.-D 3 | V | 61 jr | | 51 mnd | | 9.92 | 1.12 | 370 | 280 | - 15 |
| | | | | | 12 mnd | 9.96 | 0.72 | 470 | 295 | |
| C.V. | 4 | M | 38 jr | 40 mnd | | 9.92 | 0.48 | 370 | 50 | - 145 |
| | | | | | 12 mnd | 10.03 | 1.40 | 415 | 195 | |
| P.D. | 5 | M | 36 jr | 46 mnd | | 10.24 | 2.52 | 800 | 160 | - 35 |
| | | | | | 10.5 mnd | 10.28 | 1.56 | 770 | 195 | |
| W.d.K. | 8 | M | 32 jr | 39 mnd | | 10.12 | 1.44 | 300 | 230 | + 35 |
| | | | | | 11 mnd | 9.88 | 0.88 | 130 | 195 | |
| B.v.d.V. | 9 | M | 35 jr | 29 mnd | | 10.52 | 2.16 | 265 | 155 | + 85 |
| | | | | | 17,5 mnd | 10.36 | 1.84 | 415 | 70 | |
| H.D. | 10 | M | 36 jr | 26,5 mnd | | 10.04 | 2.16 | 525 | 285 | + 10 |
| | | | | | 12 mnd | 10.12 | 1.56 | 510 | 275 | |
| A.D. | 14 | M | 36 jr | 29 mnd | | 9.92 | 2.60 | 360 | 320 | + 120 |
| | | | | | 12 mnd | 8.84 | 1.40 | 615 | 200 | |

| | | | | | | | | | | |
|-----------|----|---|--------|---|-----------|-------|-------|------|------|-------|
| J.J. | 16 | M | 39 jr | - | | 10.08 | 1.40 | 375 | 95 | |
| | | | | + | 29 mnd | 10.36 | 1.72 | 370 | 240 | + 145 |
| L.d.I.R. | 17 | V | 43 jr | + | 23 mnd | 9.68 | 1.96 | 525 | 95 | |
| | | | | - | 18 mnd | 9.88 | 1.96 | 865 | 55 | + 40 |
| G.P. | 18 | M | 44 jr | - | | 10.28 | 1.96 | 155 | 55 | |
| | | | | + | 23 mnd | 10.76 | 2.70 | 765 | 105 | + 45 |
| A.Kr.-F. | 22 | V | 45 jr | + | 21 mnd | 10.08 | 2.44 | 2215 | 300 | |
| | | | | - | 9 mnd | 10.08 | 1.84 | 2885 | 55 | + 245 |
| W.K.-M. | 23 | V | 40 jr | - | | 9.84 | 2.20 | 1120 | 80 | |
| | | | | + | 18 mnd | 9.88 | 2.52 | 995 | 170 | + 90 |
| L.L. | 29 | M | 42 jr | - | | 10.32 | 2.56 | 465 | 205 | |
| | | | | + | 13 mnd | 9.76 | 0.68 | 420 | 140 | - 65 |
| A.L. | 30 | M | 43 jr | + | 9.5 mnd | 10.24 | 1.88 | 555 | 45 | |
| | | | | - | 10 mnd | 10.04 | 1.48 | 185 | 195 | - 150 |
| B.P. | | M | 49 jr | - | | 10.44 | 1.96 | 260 | 160 | |
| | | | | + | 34 mnd | 10.60 | 2.48 | 495 | 220 | + 60 |
| \bar{x} | | | 42 | + | 30 | 10.13 | 1.91 | 621 | 182 | + 32 |
| SD | | | + 7 jr | | +12.5 mnd | +0.31 | +0.69 | +469 | + 89 | + 101 |
| \bar{x} | | | | | 12 | 10.05 | 1.62 | 634 | 150 | |
| SD | | | | - | +3 mnd | +0.38 | +0.47 | +656 | + 81 | n.s. |

Patient nr. 1, M. v.d. B, een 61-jarige man heeft niersteenkoliëken gehad vanaf 1958, die resulteerden in 3 lithotomieën en een extirpatie van de linker nier. Vanaf 1966 zijn de klachten over koliëken en steenlozingen verergerd. De pijn is tijdens de eerste fase van de behandeling met hygroton, gestart in februari 1968, blijven bestaan tot augustus 1969. Toen is lithotomie links geschied, wegens sedert vóór de behandeling reeds bestaande 2 grote pyelumstenen, waarna de klachten verdwenen zijn. Sinds september 1966 gebruikt patient voorts wegens essentiële hypertensie 2 x 250 mg alphamethyldopa per dag.

Bij het lichamelijk onderzoek is vóór behandeling een bloeddruk gevonden van 200/120 en tijdens behandeling van 160/95.

Bij het chemisch onderzoek van het bloed (zie voor het programma hiervan hoofdstuk 3, II A c) zijn geen afwijkingen gevonden.

Urinekweeken: 1x E.Coli (augustus 1973), 5x steriel.

Urine-acidificatie: pH van 5.9 naar 5.3.

Steenanalyse: 50% whewelliet en 50% weddeliet (röntgendiffractie).

Röntgenonderzoek: in februari 1968 (d.w.z. vóór de pyelolithotomie van augustus 1969) werden op het intraveneuze pyelogram in de onderpool van de linker nier 2 concrementen gezien. Sedert deze pyelotomie zijn op de buik-overzichtsfoto's geen concrementen meer gezien.

Tabel 3-VI . Patiënt 1 , M.v.d.B.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-diët) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-diët) | | | | | | | |
|---|---|---|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | | | | | | | | |
| Serum Ca mg% Spr. \bar{x} | 9.90 (4) 9.70 - 10.00 | 10.02 (22) (9.00 - 10.96) | | | | | | | |
| Serum P mg% Spr. \bar{x} | 3.28 (4) 2.60 - 3.80 | 2.56 (14) (1.70 - 4.34) | | | | | | | |
| UV _{Ca} mg/24 ^u \bar{x} SD | 316 (8) 42 | 1e jr | 2e jr | 3e jr | 4e jr | 5e jr | 6e jr | 7e jr | Totaal |
| | | 137 (2) 58 | 184 (4) 23 | 144 (4) 45 | 184 (6) 50 | 163 (5) 46 | 228 (6) 31 | 163 (6) 47 | 177 (33) 48 |
| UV _P mg/24 ^u \bar{x} SD | 731 (8) 104 | -- | 875 (2) 209 | 785 (4) 75 | 770 (6) 155 | 622 (5) 369 | 860 (6) 207 | 830 (6) 216 | 785 (29) 221 |

Patient nr. 2, N.Z., een 50-jarige man, kreeg in november 1968 de eerste niersteenaanval aan de rechter kant. Tot juni 1969, toen zijn behandeling met hygroton en zuivelvrij dieet aanving, kwam deze pijn in minder hevige mate nog drie maal terug. Na het instellen van deze therapie zijn de pijnklachten verdwenen. Na het staken van de medicamenteuze therapie in augustus 1973 zijn tot 1 januari 1975 de klachten niet teruggekomen. In 1974 heeft patient tweemaal een urineweginfectie doorgemaakt. In de bovenpool van de rechter schildklierkwab werd een $1\frac{1}{2}$ bij $1\frac{1}{2}$ cm grote, glad-elastisch aanvoelende nodus gepalpeerd, die normaal jodium bleek op te nemen. Bij het chemisch onderzoek van het bloed werden geen bijzonderheden gevonden. Het TP₄-gehalte in het bloed was 9.7 µg/100 ml. Urinekwelen: 2x Proteus Mirabilis (october 1974 en januari 1975), 5x steriel. Urine-acidificatie: pH van 6.4 naar 5.3. Röntgenonderzoek: vanaf mei 1969 tot november 1974 is het beeld zowel op het IVP als op de buikoverzichtsfoto gelijk gebleven: in de onderpolen van beide nieren zijn grillige kalkschaduwten te zien, links uitgebreider dan rechts. Ook in de rechter bovenpool bevinden zich enkele minimale kalkschaduwten. Op de galblaasfoto werd een grote steen met ringvormig contrast gezien.

Tabel 3-VII Patiënte 2, N.Z.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | |
|--|--|--|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|---|----------------|-----------------|
| \bar{x} Serum Ca mg% Spr. | 9.82 (4) 9.50 - 10.10 | 9.83 (11) 10.30 - 10.40 | | | | | | 9.91 (7) 9.68 - 10.44 | | |
| \bar{x} Serum P mg% Spr. | 3.47 (4) 2.80 - 5.00 | 2.72 (10) 2.23 - 3.30 | | | | | | 3.17 (7) 2.64 - 3.91 | | |
| | | 1e jr | 2e jr | 3e jr | 4e jr | 5e jr | Totaal | 5e jr | 6e jr | Totaal |
| UV _{Ca} mg/24 ^u SD | 360 (3) 30 | 175 (4) 22 | 152 (2) 11 | 185 (6) 31 | 207 (4) 13 | 204 (2) 66 | 186 (18) 31 | 308 (4) 86 | 264 (4) 25 | 268 (8) 63 |
| UV _P mg/24 ^u SD | 973 (3) 182 | 1028 (4) 222 | 1145 (2) 173 | 1000 (6) 318 | 979 (4) 141 | 780 (2) 252 | 993 (18) 200 | 1113 (4) 286 | 956 (4) 188 | 1034 (8) 240 |

Patiënte nr. 3, J.d.W.-D., een 61-jarige vrouw, heeft een anamnese die teruggaat tot 1948. Zij heeft lange tijd klachten gehad in de zin van zeurende pijn, dysurie en kolieken al of niet met steenlozingen. In april 1969 is een pyelumsteen rechts verwijderd. In juli 1969, juist voor de behandeling met hygroton en zuivelvrij dieet begon, heeft zij spontaan nog één steentje geloosd. Hierna heeft patiënte geen klachten meer gehad, ook niet na het staken van de medicamenteuze therapie in oktober 1973.

Patiënte is bekend met hypertensie, heeft enkele malen een cerebro-vasculair incident doorgemaakt (TIA) en heeft een multinodulair, niet-toxisch struma.

Sinds juni 1974 gebruikt zij 2 tot 3 x 250 mg alphas-methyldopa per dag. Zij heeft daarmee een bloeddruk variërend van 180/110 tot 150/100. Er is een asymmetrisch vergrote, multinodulair aanvoelende schildklier palpabel.

Het chemisch onderzoek van het bloed vertoonde geen afwijkingen.

Het TT₄-gehalte in het bloed was 10.8 µg/100 ml.

Urinekweeken: 1x Proteus Mirabilis (juni 1969), 1x B.Anitratum (oktober 1970), 6x steriel.

Röntgenonderzoek: op het IVP en de buikoverzichtsfoto zijn na juli 1969 geen kalkhoudende concrementen in de nieren en/of de urinewegen gezien. De rechter nier is kleiner dan de linker.

Tabel 3-VIII, Patiënte 3, J.d.W.-D.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | |
|------------------------------------|---|--|---------|---------|---------|---------|----------|--|---------|---------|
| | 10.20 (3) (9.70 - 11.10) | 10.17 (20) (9.60 - 11.20) | | | | | | 9.94 (4) (9.49 - 10.28) | | |
| Serum Ca mg% Spr. \bar{x} | 2.90 (2) (2.70 - 3.10) | 3.27 (13) (2.70 - 4.48) | | | | | | 4.13 (3) (4.06 - 4.19) | | |
| Serum P mg% Spr. \bar{x} | | 1e jr | 2e jr | 3e jr | 4e jr | 5e jr | Totaal | 5e jr | 6e jr | Totaal |
| UV Ca mg/24 ^u \bar{x} | 351 (2) | 184 (2) | 200 (5) | 219 (8) | 253 (8) | 224 (4) | 224 (27) | 405 (2) | 333 (6) | 351 (8) |
| SD | 56 | 18 | 24 | 43 | 47 | 49 | 44 | 30 | 55 | 58 |
| UV P mg/24 ^u \bar{x} | -- | 675 (2) | 739 (5) | 638 (8) | 522 (8) | 655 (4) | 628 (27) | 822 (2) | 681 (6) | 716 (8) |
| SD | -- | 6 | 216 | 135 | 122 | 148 | 157 | 63 | 105 | 113 |

Patient nr. 4, C.V., een 38-jarige man, heeft sinds 1950 klachten over nefrolithiasis. In 1960 onderging hij een pyelolithomie aan de rechter kant en vanaf 1963 loosde hij om het half jaar één of meer steentjes, vanaf 1965 om de drie maanden en in 1966 onderging hij wederom een pyelolithotomie rechts. Sedert begin 1968 had hij spontane steenlozingen om de zes weken. In december 1969 is de behandeling met hygroton en zuivelvrij dieet, onmiddellijk na een ureterolithotomie rechts, gestart. Tijdens de behandelingsperiode heeft hij nog vier maal een spontane steenlozing op basis van praeëxistente stenen gehad, terwijl dit eveneens twee maal het geval was na het staken van de medicamenteuze therapie in maart 1973. Röntgenologisch gaven deze steenlozingen slechts twee maal aanleiding tot een vermindering van het aantal kalkhoudende concrementen op de röntgenfoto. Na het staken van de hygroton is er één klein kalkschaduwte bijgekomen, welk steentje in december 1974 door patient weer is uitgeplast. In 1955 werd patient geopereerd wegens een coarctatio aortae. Er werd een holosystolische soufflé gevonden graad III/VI ter plaatse van de punt in de voorste axillairlijn en op het midden van sternum. Het chemisch onderzoek van het bloed liet geen afwijkingen zien. Urinekweken: 1x E.Coli en Enteroc (december 1969), 5x steriel. Urine-acidificatie: pH van 5.8 naar 5.4. Steenanalyse: 90% whewelliet en 10% weddeliet (röntgendiffractie). Röntgenonderzoek: op de buikoverzichtsfoto's waren er op de onderpool van de linker nier twee zeer kleine concrementjes zichtbaar waarvan er tussen februari 1971 en februari 1972 één verdwenen is. Ten opzichte van voorafgaande foto's is er in september 1974 rechts onder een klein kalkschaduwte bijgekomen, dat op de foto van januari 1975 niet meer werd gezien.

Tabel 3-IX, Patient 4, C.V.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-diëet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-diëet) | | | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-diëet) | | |
|--|--|--|----------------|----------------|---------------|-----------------|---|----------------|----------------|
| | 9.73 (11) 8.70 - 10.90 | 9.82 (8) (9.36 - 9.90) | | | | | 10.31 (4) 10.08 - 10.60 | | |
| Serum Ca mg% Spr. | | | | | | | | | |
| | 3.23 (10) 2.60 - 3.80 | 3.25 (5) (2.90 - 3.69) | | | | | 4.06 (4) (3.75 - 4.96) | | |
| Serum P mg% Spr. | | | | | | | | | |
| | | 1e jr | 2e jr | 3e jr | 4e jr | Totaal | 4e jr | 5e jr | Totaal |
| UV _{Ca} mg/24 ^u SD | 364 (4) 84 | 184 (4) 70 | 161 (3) 23 | 171 (4) 60 | 161 (2) 39 | 171 (13) 49 | 198 (2) 40 | 252 (4) 34 | 234 (6) 42 |
| UV _P mg/24 ^u SD | 1309 (4) 184 | 741 (2) 81 | 925 (3) 149 | 760 (4) 208 | 631 (2) 59 | 778 (11) 172 | 878 (2) 27 | 959 (4) 234 | 932 (6) 186 |

Patient nr. 5, P.D., een 36-jarige man, heeft sinds 1960 beiderzijds talrijke niersteenaanvallen gehad, enkele malen gepaard gaande met het spontaan lozen van steentjes. Ook heeft hij anamnestic recidiverende infecties van de urinewegen doorgemaakt. In 1963 onderging hij een pyelotomie en in 1968 een onderpoolsresectie beide malen aan de linker kant. Hierna is patient klachtenvrij gebleven tot september 1969, toen er wederom koliekpijnen links optraden. Vanaf het begin van de behandeling in januari 1970 met hygroton bij continuering van het zuivelvrij dieet, dat in 1963 voorgeschreven was, heeft patient nog driemaal een hevige pijnaanval aan de linker als wel aan de rechterzijde doorgemaakt en zijn er kort na elkaar drie kleine steentjes afgekomen, terwijl hij in deze periode regelmatig gruis uitplaste. Na het staken van de medicamenteuze therapie in oktober 1973 heeft hij nog tweemaal koliekpijnen aan de linker zijde gehad. Bij het lichamelijk onderzoek wordt een bloeddruk gevonden van 140/100. Het chemisch onderzoek van het bloed vertoonde geen afwijkingen. Urinekweken: 1x Enterococ (december 1969), 6x steriel. Steenanalyse: Brushiet (kristaloptisch). Röntgenonderzoek: op de buikoverzichtsfoto's werd een klein concrementje gezien in het middengebied van de rechter nier, dat in de periode tussen november 1972 en februari 1973 verdwenen bleek te zijn. In de onderpool van de rechter nier is er een klein concrementje bijgekomen in december 1974.

Tabel 3-X Patient 5, P.D.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) |
|--|--|--|----------------|----------------|-----------------|-----------------|---|
| | \bar{x} | \bar{x} | | | | | \bar{x} |
| Serum Ca mg% Spr. | 10.10 (3) 9.80 - 10.50 | 9.86 (12) 9.30 - 10.90 | | | | | 10.16 (5) 9.60 - 10.56 |
| Serum P mg% Spr. | 2.97 (3) 2.50 - 3.30 | 3.09 (9) 2.61 - 3.78 | | | | | 3.52 (5) 2.85 - 4.50 |
| | | 1e jr | 2e jr | 3e jr | 4e jr | Totaal | 5e jr |
| | | \bar{x} | \bar{x} | \bar{x} | \bar{x} | \bar{x} | \bar{x} |
| UV _{Ca} mg/24 ^u SD | 407 (3) 95 | 208 (4) 78 | 277 (6) 63 | 222 (4) 26 | 233 (4) 66 | 240 (18) 63 | 257 (8) 72 |
| UV _P mg/24 ^u SD | 1418 (3) 219 | 883 (4) 400 | 924 (6) 252 | 734 (4) 275 | 1321 (4) 265 | 961 (18) 342 | 1110 (6) 192 |

Patiënte nr. 6, G.P., een 73-jarige vrouw, heeft sinds 1964 niersteenvallen gehad, meestal links. In 1968 heeft zij 20 steentjes uitgeplast en in 1969 6. Sinds 1969 tot het begin van de behandeling met hygroton had zij regelmatig zeurende pijn in de linker nierstreek. Patiënte heeft enkele malen een urineweginfectie doorgemaakt. Sinds 1969 heeft patiënte een zuivelvrij dieet en sinds januari 1970 is de therapie met hygroton gestart. In maart 1971 werd deze laatste therapie buiten onze wil om gestaakt. In 1973 heeft zij gedurende een periode van 6 weken recidiverende koliekpijnen gehad zonder steenlozingen. In 1974 heeft patiënte zich aan onze controle onttrokken. Patiënte is voorts bekend met een niet toxisch multinodulair struma, cholelithiasis en recidiverende stembandpoliepen.

Er werd een forse schildklier gepalpeerd, niet nodulair aanvoelend. Het chemisch onderzoek van het bloed leverde geen bijzonderheden op. Het TT_4 -gehalte van het bloed bedroeg $8.8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Urinekwaken: 4x steriel.

Urine-acidificatie: pH van 6.0 naar 5.2.

Röntgenonderzoek: op de buikoverzichtsfoto's vanaf december 1969 tot juni 1973 zijn in het midden van de rechter nier en in de bovenpool van de linker nier onveranderd in totaal drie zeer kleine concrementjes zichtbaar. Een klein concrementje links onder is in de periode tussen maart 1970 en juli 1970 verdwenen.

Tabel 3-XI, Patiënte 6, V.G.-P.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | |
|---|--|---|---|---------------|----------------|
| | | | | | |
| Serum Ca $\text{mg}\%$ Spr. | 10.27 (3) 9.80 - 11.20 | 10.10 (5) 9.60 - 11.40 | 10.40 (2) 10.12 en 10.68 | | |
| Serum P $\text{mg}\%$ Spr. | 3.50 (2) 3.20 en 3.80 | 3.35 (1) -- | 2.80 (1) -- | | |
| UV _{Ca} $\text{mg}/24^{\text{u}}$ SD | 289 (7) 71 | 1 e jr | 2 e jr | 3 e jr | Totaal |
| | | 177 (6) 80 | 192 (2) 50 | 413 (2) 65 | 302 (4) 136 |
| UV _P $\text{mg}/24^{\text{u}}$ SD | 737 (5) 111 | 861 (6) 217 | 852 (2) 103 | 694 (2) 80 | 773 (4) 118 |

Patient nr. 7, C.A. v.d. B., een 52-jarige man, heeft sinds 1946 talrijke niersteenkolieken links of rechts gehad. Daarbij heeft hij urineweginfecties doorgemaakt. Patient onderging pyelotomieën in 1952 (links), 1954 (rechts), 1955 (links), 1956 (rechts), 1958 (links), 1963 (rechts) en in 1972 (rechts). Sinds 1958 heeft hij een zuivelvrij dieet en sinds februari 1970 wordt hij behandeld met hygroton. Gedurende deze medicamenteuze behandeling heeft hij nog pijn aanvallen rechts gehad tot januari 1972, toen de laatste pyelotomie rechts geschiedde. Sindsdien is hij klachtenvrij. In 1967 werd patient bestraald wegens een chromophoob adenoom van de hypofyse, waarna substitutie met cortison en testosteron werd ingesteld. Bij het lichamelijk onderzoek werd behalve de operatielittekens een bloeddruk gevonden van 150/110.

Het chemisch onderzoek van het bloed liet geen afwijkingen zien.

Urinekweken: 7x steriel.

Urine-acidificatie: pH van 6.0 naar 5.0.

Steenanalyse: 80% weddeliet en 20% whewelliet (röntgendiffractie).

Röntgenonderzoek: in de rechter nier waren 1 grote pyelumsteen en een conglomeraat van 3 kleine steentjes zichtbaar, terwijl er links 1 grote steen en 3 kleine flittertjes in de bovenpool gevonden werden. Na de pyelotomie in januari 1972 is er rechts een grote steen verdwenen.

Tabel 3-XII, Patient 7, C.v.d.B.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | | | |
|---|--|--|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | | | | | | | |
| \bar{x} Serum Ca mg% Spr. | 10.05 (4) 9.30 - 10.40 | 10.00 (17) 9.44 - 11.00 | | | | | |
| \bar{x} Serum P mg% Spr. | 2.53 (3) 2.10 - 2.80 | 2.67 (15) 2.05 - 3.29 | | | | | |
| | | 1e jr | 2e jr | 3e jr | 4e jr | 5e jr | Totaal |
| \bar{x} UV _{Ca} mg/24 ^u SD | 348 (4) 87 | 212 (9) 36 | 240 (4) 12 | 194 (4) 42 | 230 (5) 90 | 186 (7) 56 | 210 (29) 53 |
| \bar{x} UV _P mg/24 ^u SD | 1191 (4) 136 | 1062 (5) 172 | 691 (4) 157 | 759 (4) 438 | 758 (5) 233 | 1102 (7) 363 | 905 (25) 326 |

Patient nr. 8, W.d.K., een 32-jarige man, kreeg de eerste niersteenaanval (links) in 1968. In november van dat jaar had hij wederom een koliek, wederom aan de linker zijde, gevolgd door een spontane steenlozing. In juni 1969 werd wederom een steen uitgeplast. In maart 1970 is de behandeling met hygroton gestart, tesamen met een zuivelvrij dieet. De medicamenteuze therapie werd gestaakt in juni 1973. Sinds de niersteenaanval in 1969 heeft patient geen klachten meer gehad. Patient had een "koude" nodus in de bovenpool van de linker schildklierkwab die in oktober 1971 verwijderd werd. Bij het lichamelijk onderzoek werden geen bijzonderheden gevonden. Het chemisch onderzoek van het bloed liet geen afwijkingen zien. Het TT₄-gehalte in het bloed bedroeg 12.5 ug/100 ml. Urinekwelen: 3x steriel. Urine-acidificatie: pH van 5.7 naar 4.3. Röntgenonderzoek: in het verloop van de controle vanaf maart 1970 tot januari 1974 zijn geen concrementen in de linker en rechter nierstreek gezien.

Tabel 3-XIII, Patient 8, W.d.K.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | |
|--|--|--|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|---|-----------------|--|
| \bar{x} Serum Ca mg% Spr. | 10.20 (5) 9.60 - 10.90 | 10.16 (11) 9.50 - 10.68 | | | | | | 10.09 (4) 9.96 - 10.36 | | |
| \bar{x} Serum P mg% Spr. | 3.10 (6) 2.80 - 3.30 | 3.41 (9) 2.63 - 4.03 | | | | | | 3.83 (4) 3.16 - 4.46 | | |
| | | 1e jr | 2e jr | 3e jr | 4e jr | Totaal | 4e jr | 5e jr | Totaal | |
| UV _{Ca} mg/24 ^u \bar{x} SD | 305 (4) 84 | 157 (2) 0 | 212 (5) 73 | 261 (7) 76 | 220 (4) 80 | 227 (18) 74 | 410 (4) 43 | 385 (5) 101 | 396 (9) 77 | |
| UV _P mg/24 ^u \bar{x} SD | 966 (3) 120 | 1017 (2) 50 | 1236 (5) 166 | 1007 (5) 201 | 1222 (4) 104 | 1134 (16) 182 | 1221 (4) 300 | 1523 (5) 362 | 1389 (9) 353 | |

Patient nr. 9, B.v.d.V., is een 35-jarige man, die in 1966 de eerste niersteen-aanval kreeg. Patient is daarna klachtenvrij geweest tot 1970, toen hij regelmatig pijn aanvallen rechts kreeg met haematurie, zonder steen- of gruislozingen. Vanaf mei 1970 is hij behandeld met hygroton en een zuivelvrij dieet. De medicamenteuze therapie werd gestaakt in april 1974, nadat zij onderbroken was van november 1972 tot april 1973. Tijdens de behandeling met hygroton heeft patient nog 4x een pijn aanval doorgemaakt, terwijl de pijn na staken van de therapie nog 2x recidiveerde.

Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

Het chemisch onderzoek van het bloed was normaal.

Urinekweken: 3x steriel.

Urine-acidificatie: pH van 7.5 naar 4.8.

Röntgenonderzoek: op het IVP (mei 1970) noch op de buikoverzichtsfoto's zijn tot juni 1974 concrementen gezien. Sedert 19 juni 1974 is tussen het middengedeelte en de onderpool van de rechternier een contrastschaduwte opgetreden.

Tabel 3-XIV, Patiënt 9, B.v.d.V.

| | Voor behandeling met hygroton (Ca-arm - -diëet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-diëet) | | | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-diëet) | | |
|---|---|--|---------------|----------------|-----------------|-----------------|---|-----------------|------------------|
| | \bar{x} Serum Ca mg% Spr. | \bar{x} 10.09 (12) 10.12 - 10.80 | | | | | \bar{x} 10.23 (4) 9.88 - 10.52 | | |
| | \bar{x} Serum P mg% Spr. | \bar{x} 3.33 (9) 2.60 - 4.09 | | | | | \bar{x} 3.64 (4) 2.82 - 4.31 | | |
| | | 1e jr | 2e jr | 3e jr | 4e jr | Totaal | 4e jr | 5e jr | Totaal |
| UV Ca mg/24 ^u \bar{x} SD | 253 (8) 22 | 267 (7) 58 | 227 (7) 33 | 284 (4) 73 | 188 (5) 27 | 241 (23) 58 | 339 (6) 83 | 277 (6) 64 | 308 (12) 78 |
| UV P mg/24 ^u \bar{x} SD | 1300 (8) 290 | 853 (7) 251 | 829 (7) 94 | 746 (4) 185 | 1163 (4) 236 | 882 (22) 231 | 1100 (6) 344 | 1187 (6) 275 | 1143 (12) 301 |

Patient nr. 10, H.D., is een 35-jarige man, die sedert 1954 klachten heeft die berusten op niersteenlijden. Sinds 1958 plaste patient spontaan 4x per jaar kleine steentjes uit, terwijl hij voortdurend gruis met de urine loosde. Enige malen heeft hij een urineweginfectie doorgemaakt. Sinds in augustus 1970 de behandeling gestart werd met hygroton en een zuivelvrij dieet, heeft hij nog één maal een steentje uitgeplast, alhoewel het lozen van gruis onverminderd voortging. Ondanks soms wat zeurende pijn, vooral gelokaliseerd in de linker liesstreek, traden tijdens de behandelingsperiode geen echte koliek-aanvallen meer op tot december 1973 en februari 1974, nadat de behandeling met hygroton gestaakt was in oktober 1973. In april 1974 werd patient geopereerd voor een laterale liesbreuk links, waarna ook de zeurende pijn in de linker onderbuik verdwenen is. Behalve bovengenoemde klachten heeft patient regelmatig migraines-aanvallen, waarvoor hij Cafergot[®] suppositoria gebruikt. Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het chemisch onderzoek van het bloed was normaal. Urinekweeken: 1x E.Coli (mei 1970), 5x steriel. Urine-acidificatie: pH van 5.7 naar 5.0. Steenanalyse: 90% whewelliet en 10% weddeliet (kristaloptisch) resp. 50% whewelliet en 50% weddeliet (röntgendiffractie). Röntgenonderzoek: tussen oktober 1970 en april 1971 is op de buikoverzichts-foto 1 klein concrementje rechts dat bij het begin van de behandeling reeds aanwezig was, verdwenen. Op latere buikoverzichtsfoto's en IVP's werden geen concrementen meer gezien.

Tabel 3-KV, Patiënt 10, H.D.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-diëet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-diëet) | | | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-diëet) | | |
|--|--|--|---------|---------|---------|----------|---|----------|----------|
| | | | | | | | | | |
| Serum Ca mg% Spr. | 9.75 (2) | 9.58 (13) | | | | | 10.03 (3) | | |
| | 9.50 en 10.00 | 8.72 - 10.04 | | | | | 9.88 - 10.20 | | |
| Serum P mg% Spr. | 2.50 (2) | 2.66 (11) | | | | | 2.31 (3) | | |
| | 2.40 en 2.60 | 2.05 - 3.30 | | | | | 1.89 - 2.79 | | |
| UV _{Ca} mg/24 ^u SD | 224 (2) | 1e jr | 2e jr | 3e jr | 4e jr | Totaal | 4e jr | 5e jr | Totaal |
| | 1 | 128 (2) | 210 (8) | 136 (8) | 157 (6) | 165 (24) | 295 (2) | 194 (4) | 228 (6) |
| UV _P mg/24 ^u SD | 1254 (2) | 811 (2) | 993 (8) | 957 (8) | 814 (6) | 921 (24) | 847 (2) | 1516 (4) | 1293 (6) |
| | 121 | 404 | 149 | 269 | 438 | 290 | 4 | 582 | 568 |

Patient nr. 11, C.v.B., een 46-jarige man, heeft sinds 1953 last van nierstenen. Sindsdien had hij ieder jaar hevige kolieken die gevolgd werden door het spontaan lozen van steentjes. Sinds 1966 raakte hij om de 6 tot 8 maanden steentjes kwijt. Vanaf augustus 1970 is patient behandeld met hygroton en een zuivelvrij dieet met een onderbreking van de medicamenteuze therapie van februari 1972 tot oktober 1972. In maart 1971, februari 1972 en april 1972 heeft hij nog spontaan een steentje geloosd, zonder dat er kolieken optraden. In 1974 is patient niet ter controle verschenen. Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het chemisch onderzoek van het bloed gaf normale uitslagen. Het urinezuurgehalte van het plasma was vóór het gebruik van hygroton 0.30 en 0.58 mmol per l. Urinekwelen: 5x steriel. Urine-acidificatie: pH van 6.9 naar 5.2. De uitscheiding van urinezuur in de urine was steeds normaal. Steenanalyse: 55% calciumoxalaat en 45% calciumfosfaat, apatiet (kristaloptisch) resp. calciumoxalaat (whewelliet) 90% en calciumfosfaat, hydroxyapatiet (röntgendiffractie). Röntgenonderzoek: in december 1970 (vóór de behandeling met hygroton) werd op de buikoverzichtsfoto en op de planigrammen een klein concrement gezien in de bovenpool van de rechter nier. Dit was op latere foto's verdwenen.

Tabel 3-XVI, Patient 11, C.v.B.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) |
|---|--|--|-----------------|-----------------|------------------|---|
| | | | | | | |
| \bar{x} Serum Ca mg% Spr. | 9.90 (2) 9.80 en 10.00 | 10.05 (4) 9.48 - 10.80 | | | | 9.16 (1) - - |
| \bar{x} Serum P mg% Spr. | 3.75 (2) 3.10 en 4.40 | 3.27 (3) 2.98 - 3.56 | | | | - - - - |
| \bar{x} UV _{Ca} mg/24 ^h SD | 181 (2) 18 | 1e jr | 2e jr | 3e jr | Totaal | 2e jr |
| | | 206 (4) 63 | 214 (2) 85 | 259 (4) 55 | 229 (10) 62 | 347 (2) 57 |
| \bar{x} UV _P mg/24 ^h SD | 1030 (2) 70 | 984 (4) 305 | 1262 (2) 101 | 1596 (5) 735 | 1313 (11) 574 | 1319 (2) 324 |

Patiënte nr. 12, J.J.-v.d.H., is een 49-jarige vrouw, die in 1968 voor het eerst niersteenkolieken kreeg. In 1969 onderging zij een onderpoolsresectie aan de rechterzijde en een pyelolithotomie links. In december 1970 werd begonnen met behandeling met hygroton terwijl het zuivelvrij dieet, dat voorgeschreven werd in 1969, gekontinueerd werd. Patiënte hield hierna zeurende pijn in de lendenstreek links en rechts tot september 1971, toen pyelolithotomieën rechts en links verricht werden op basis van reeds tevoren bestaande stenen. Vanaf maart 1972 had zij wederom zeurende pijn, nu alleen aan de linkerzijde en intermitterende haematurie. Dit leidde tot een pyelotomie links in oktober 1972, waarbij één grote steen werd verwijderd, die reeds voor de medicamenteuze therapie ingesteld werd, aanwezig was en bij de operatie in 1971 niet verwijderd kon worden.

Sindsdien heeft patiënte zeurende pijn gehouden in de linker lendenstreek met recidiverende urineweginfecties. Op de IVP's noch op de buikoverzichts-foto's werd sinds december 1970 voortzetting van de steenvorming gezien.

In 1958 onderging zij een cholecystectomie en in 1970 werd een "koude" nodus uit de rechter schildklierkwab verwijderd. Voorts lijdt patiënte aan hyperlipoproteïnaemie type 11a. Hiervoor gebruikt zij 3 x 4 g Questran® per dag. Bij het lichamenlijk onderzoek werden behalve de vele operatie-littekens en een adipositas geen afwijkingen gevonden. Bloeddruk 160/95.

Bij het chemisch onderzoek van het bloed werd een cholesterolgehalte van 11.4 mmol per liter gevonden, van triglyceriden van 367 mg% en van totaal lipiden van 14.2 g per liter. Bij lipoproteïnen-electroforese is een versterking van de bèta-band te zien.

Urinekweeken: E.Coli (december 1970, september 1971), Proteus Mirabilis (maart 1973, mei 1973, februari 1974, mei 1974) en 5x steriel.

Steenanalyse: whewelliet 40% en weddeliet 60% (röntgendiffractie).

Röntgenonderzoek: vóór het begin van de medicamenteuze therapie werden op het IVP en de buikoverzichts-foto links een conglomeraat van 4 kleine concrementen gezien in de onderpool en één groot concrement in het middengebied, terwijl rechts met zekerheid één concrement te zien was. In het verloop van de behandeling zijn na de 3 lithotomieën 3 kontrastrijke concrementen verdwenen.

Er zijn geen nieuwe concrementen zichtbaar geworden.

Tabel 3-XVII, Patiënt 12, J.J.-v.d.H.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | | |
|---|--|--|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | | | | | |
| \bar{x} Serum Ca mg% Spr. | 9.80 (1) -- | 10.60 (16) 9.84 - 11.32 | | | | |
| \bar{x} Serum P mg% Spr. | 2.98 (1) -- | 3.40 (11) 2.39 - 4.37 | | | | |
| | | 1e jr | 2e jr | 3e jr | 4e jr | Totaal |
| \bar{x} UV _{Ca} mg/24 ^u SD | 249 (2) 56 | 155 (8) 67 | 136 (4) 33 | 113 (4) 29 | 104 (6) 29 | 130 (22) 50 |
| \bar{x} UV _P mg/24 ^u SD | 647 (2) 94 | 551 (6) 197 | 718 (4) 172 | 700 (4) 209 | 772 (6) 255 | 680 (20) 217 |

Patient nr. 13, J.V., een 53-jarige man, had vanaf 1950 regelmatig niersteenkolieken, waarbij met tussenpozen van 1 tot 3 jaar regelmatig kleine steentjes afkwamen. In 1967, 1969 en in juli en december 1970 werden pyelolithotomieën verricht, drie maal aan de rechterzijde en eenmaal links. Sinds januari 1971 gebruikt hij hygroton en een zuivelvrij dieet. In augustus 1971 raakte hij spontaan een steentje kwijt terwijl hij in juni en oktober 1972 nog een koliekaanval doormaakte. In december 1972 werd een ureterotomie links verricht op basis van een reeds sedert voor de instelling van de medicamenteuze therapie bestaande steen. In augustus 1974 heeft patient nog spontaan een steentje uitgeplast.

Vanwege een tevens bestaande hypertensie gebruikt patient nog 3 x 250 mg α -methyldopa per dag.

Er werd een bloeddruk gevonden van 160/110.

Op het ECG waren tekenen van een oud inferior infarct.

Het chemisch onderzoek van het bloed liet in geringe mate verhoogde bloedsuikerwaarden zien. De kreatinineklaring was 53 ml per minuut.

Urinekweken: 1x Klebsiella (1970) en 2x Staphylococcus Albus (1971), 6x steriel.

Urine-acidificatie: pH van 5.5 naar 5.3.

Steenanalyse: 1x calciumoxalaat (50%) en calciumfosfaat (50%) (röntgendiffractie) resp. 1x weddeliet (90%) en whewelliet (10%) (röntgendiffractie).

Röntgenonderzoek: bij het begin van de therapie waren er 2 kleine concrementjes in de onderpool van de linker nier zichtbaar. Tussen september 1971 en juni 1972 trad aangroei van de steen links onder op. Na de lithotomie in december 1972 is er één grote steen links verdwenen.

Tabel 3-XVIII, Patiënt 13, J.V.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | | |
|--|--|--|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | | | | | |
| Serum Ca mg% Spr. \bar{x} | 9.20 (1) | 10.04 (15) | | | | |
| | - - | 8.84 - 10.70 | | | | |
| Serum P mg% Spr. \bar{x} | 3.50 (1) | 2.76 (15) | | | | |
| | - - | 1.86 - 3.44 | | | | |
| UV _{Ca} mg/24 ^u \bar{x} SD | 455 (2) 148 | 1e jr | 2e jr | 3e jr | 4e jr | Totaal |
| | | 303 (6) 73 | 189 (5) 61 | 167 (6) 28 | 185 (8) 81 | 210 (25) 82 |
| UV _P mg/24 ^u \bar{x} SD | 740 (2) 141 | 853 (6) 180 | 904 (5) 220 | 749 (6) 274 | 852 (8) 232 | 838 (25) 222 |

Patient nr. 14, A.D., een 39-jarige man, lijdt sinds 1952 aan niersteen-aanvallen. In dat jaar werd een pyelolithotomie links verricht, waarna de klachten verdwenen tot 1959, toen wederom een pyelolithotomie links moest worden gedaan. Tussen 1959 en 1968 had hij zeer frequent last van kolieken, spontaan lozen van steentjes en gruis, haematurieën en urineweginfecties. In 1967 onderging hij weer een pyelolithotomie links en in 1970 een aan de rechterzijde. De kolieken en steenlozingen bleven hierna optreden tot maart 1971, toen met de therapie bestaande uit hygroton en een zuivelvrij dieet werd gestart. In deze behandelingsperiode is patient nog tweemaal spontaan een steentje kwijtgeraakt, hetgeen gepaard ging met kolieken en haematurie. In augustus 1973 werd de medicamenteuze therapie gestaakt, waarna hij nog tweemaal spontaan een steentje loosde en enkele malen haematurie vertoonde zonder steenlozingen. Zowel in de behandelingsperiode als erna ging het lozen van gruis door. Bij het lichamenlijk onderzoek werden behalve de operatielittekens geen afwijkingen gevonden. Het chemisch onderzoek van het bloed vertoonde geen afwijkingen. Urinekwelen: 6x steriel. Urine-acidificatie: pH van 5.9 naar 5.4. Steenanalyse: whewelliet 20% en weddeliet 80% (röntgendiffractie). Röntgenonderzoek: in de onderpool van de linker nier werden op het IVP en de buikoverzichtsfoto vóór behandeling 6 zeer kleine concrementschaduwen gezien, waarvan er tussen januari 1971 en september 1971 twee verdwenen zijn. Er zijn geen nieuwe concrements zichtbaar geworden.

Tabel 3-XIV Patient 14, A.D.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | |
|--|--|--|----------------|-----------------|----------------|---|----------------|----------------|
| \bar{x} Serum Ca mg% Spr. | 10.03 (3) 9.68 - 10.70 | 10.11 (7) 9.28 - 11.52 | | | | 9.51 (4) 8.84 - 10.24 | | |
| \bar{x} Serum P mg% Spr. | 3.19 (3) 2.73 - 3.90 | 3.45 (7) 2.97 - 3.97 | | | | 3.65 (4) 3.26 - 4.09 | | |
| | | 1e jr | 2e jr | 3e jr | Totaal | 3e jr | 4e jr | Totaal |
| UV _{Ca} mg/24 ^u SD | 139 (2) 28 | 188 (4) 21 | 124 (4) 21 | 127 (4) 41 | 146 (12) 41 | 261 (2) 32 | 250 (4) 24 | 254 (6) 24 |
| UV _P mg/24 ^u SD | 688 (2) 96 | 893 (4) 384 | 954 (4) 438 | 1078 (4) 328 | 975 (2) 359 | 792 (2) 132 | 923 (4) 183 | 879 (6) 168 |

Patiënte nr. 15, M.v.L.-d.J., een 35-jarige vrouw, heeft sinds 1969 klachten tengevolge van nierstenen. In datzelfde jaar werd via een katheter een steen uit de rechter ureter verwijderd, waarna zij klachtenvrij bleef tot november 1970, toen zij na enige koliekaanvallen spontaan een steentje uitplaste. Vanaf maart 1971 werd zij behandeld met hygroton en een zuivelvrij dieet. De medicamenteuze therapie werd in februari 1973 gestaakt. In juni en augustus 1971 heeft patiënte nog enkele koliekaanvallen, rechts gelokaliseerd, doorgemaakt, waarna er ook aan de rechterzijde op de buikoverzichtsfoto een concrement verdwenen is. Sedertdien heeft patiënte geen verschijnselen vertoond. De laatste 8 maanden is zij niet meer ter controle verschenen. Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het chemisch onderzoek van het bloed had normale uitslagen. Urinekweken: Klebsiella en Staphylococcus Albus (december 1970) en 3x steriel. Urine-acidificatie: de pH daalde tot 4.9. Steenanalyse: calciumoxalaat (röntgendiffractie). Röntgenonderzoek: tussen februari 1971 en juni 1971 is een fors concrement in de rechter nierstreek verdwenen. Hierna werden op de buikoverzichtsfoto's onveranderd nog 4 kleine kalkschaduwtes in de rechter bovenpool gezien en één klein concrementje in de linker bovenpool.

Tabel 3-XX, Patiënte 15, M.v.L. -d. J.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | Na staken behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) |
|--|---|--|----------------|----------------|--|
| \bar{x} | 9.80 (6) | 10.06 (6) | | | 10.06 (2) |
| Serum Ca mg% Spr. | 9.20 - 10.24 | 9.12 - 10.60 | | | 9.76 en 10.36 |
| \bar{x} | 3.26 (6) | 3.84 (5) | | | - - |
| Serum P mg% Spr. | 2.79 - 3.78 | 2.33 - 4.80 | | | - - |
| | | 1e jr | 2e jr | Totaal | 3e jr |
| UV _{Ca} mg/24 ^h \bar{x} SD | 209 (2) 12 | 108 (3) 20 | 158 (6) 17 | 141 (9) 30 | 212 (5) 30 |
| UV _P mg/24 ^h \bar{x} SD | 595 (2) 123 | 648 (3) 258 | 751 (5) 325 | 712 (8) 287 | 1140 (5) 110 |

Patient nr. 16, J.J., een 39-jarige man, heeft sinds 1967 regelmatig pijn in de lendenstreek links en rechts met pijn en branderigheid bij de mictie. Hij plaste regelmatig gruis uit. Sinds april 1971 gebruikte hij hygroton en een zuivelvrij dieet. De medicamenteuze therapie is in november 1973 gestaakt. Zowel tijdens als na staken van de medicamenteuze therapie zijn de klachten blijven bestaan en plaste hij intermitterend nog gruis uit, een enkele maal gepaard gaande met haematurie. Bij lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het chemisch onderzoek van het bloed had normale uitslagen. Urinekweken: 1x E.Coli (1973), 4x steriel. Urine-acidificatietest: pH van 6.2 naar 5.3. Röntgenonderzoek: vóór, tijdens noch na de behandeling met hygroton werden op de buikoverzichtsfoto's steenschaduwën gezien.

Tabel 3-XXI, Patient 16, J.J.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | | Na behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) |
|---|--|--|----------------|-----------------|------------------|---|
| \bar{x} Serum Ca mg% Spr. | 10.26 (5) 9.68 - 11.10 | 10.20 (11) 8.92 - 10.72 | | | | 9.87 (3) 9.76 - 10.04 |
| \bar{x} Serum P mg% Spr. | 2.87 (3) 2.20 - 3.70 | 2.96 (10) 2.14 - 3.81 | | | | 3.21 (2) 3.10 en 3.32 |
| | | 1e jr | 2e jr | 3e jr | Totaal | 4e jr. |
| \bar{x} UV _{Ca} mg/24 ^u SD | 312 (3) 25 | 302 (6) 84 | 261 (4) 53 | 229 (6) 55 | 264 (16) 53 | 328 (8) 165 |
| \bar{x} UV _P mg/24 ^u SD | 939 (3) 38 | 1047 (6) 219 | 866 (4) 205 | 1239 (6) 257 | 1074 (16) 263 | 1196 (8) 444 |

Patiënte nr. 17, L.d.I.R. - v.H., een 43-jarige vrouw, heeft sinds 1970 14 maal een niersteenkoliëk doorgemaakt, het laatste in december 1970, steeds gevolgd door het spontaan lozen van een klein steentje. In januari en maart 1971 heeft patiënte nog gruis uitgeplast. Sinds april 1971 gebruikt zij hygroton en een zuivelvrij dieet. De medicamenteuze therapie is gestaakt in maart 1973. Vanaf augustus 1973 heeft zij enige malen zeurende pijn in de linker lendenstreek gehad, zonder een duidelijk koliekachtig karakter.

Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

Het chemisch onderzoek van het bloed had steeds normale uitslagen.

Urinekweken: 2x steriel.

Urine-acidificatie: pH van 5.5 naar 5.3.

Röntgenonderzoek: in de onderpool van de rechter nier was op de buikoverzichtsfoto één klein concrementje zichtbaar, dat tussen december 1973 en mei 1974 verdwenen is.

Tabel 3-XVIII Patiënt 17, L.d.I.R.-v.H.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | |
|--|--|--|----------------|----------------|----------------|---|---------------|----------------|
| | | | | | | | | |
| Serum Ca mg% Spr. \bar{x} | 9.92 (3) 9.80 - 10.20 | 10.17 (4) 9.52 - 10.80 | | | | 9.43 (5) 9.08 - 9.68 | | |
| Serum P mg% Spr. \bar{x} | 2.51 (5) 2.04 - 2.92 | 2.68 (3) 2.60 - 2.80 | | | | 2.13 (3) 1.92 - 2.42 | | |
| UV _{Ca} mg/24 ^u SD \bar{x} | | 1e jr | 2e jr | 3e jr | Totaal | 3e jr | 4e jr | Totaal |
| | | | | | | | | |
| | 243 (3) 12 | 165 (2) 0 | 130 (4) 10 | 77 (2) 13 | 125 (8) 35 | 218 (5) 41 | 227 (4) 62 | 222 (9) 48 |
| UV _P mg/24 ^u SD \bar{x} | 479 (3) 168 | 752 (2) 0 | 620 (4) 287 | 533 (2) 129 | 631 (8) 211 | 562 (5) 94 | 666 (4) 85 | 608 (9) 101 |

Patient nr. 18, G.P., een 44-jarige man, lijdt sinds 1964 aan nefrolithiasis. Aanvankelijk klaagde hij over intermitterende kolieklpijnen, haematurie en steenlozingen. In 1970 onderging patient een pyelotomie aan de rechter zijde. Sinds juli 1971 gebruikt patient hygroton en een zuivelvrij dieet. In september 1971 werd een lithotomie rechts verricht op basis van een reeds bestaande steen en in februari 1973 onderging hij wederom een pyelotomie rechts nu op basis van een nieuwgevormde steen. Hierna heeft patient geen klachten meer vertoond.

Bij het lichamelijk onderzoek werden, behoudens een matige adipositas, geen afwijkingen gevonden.

Het chemisch onderzoek van het bloed had normale uitslagen.

Urinekweken: 5x steriel.

Urine-acidificatie: pH van 6.1 naar 5.0.

Steenanalyse: 100% weddeliet (röntgendiffractie).

Röntgenonderzoek: bij het begin van de behandeling zijn op het IVP en het buikoverzicht één grote steen en diverse kalkspetters in de rechter nier gezien. Tussen augustus en november 1971 is het grote concrement verdwenen. In augustus 1972 is wederom een groot concrement rechts zichtbaar geworden, dat in november 1973 verdwenen is. De genoemde 3 kleine kalkschaduwtes zijn gelijk van omvang gebleven.

Tabel 3-XXIII, Patient 18, G.P.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | | |
|--|--|--|---------|----------|----------|----------|
| | | 1e jr | 2e jr | 3e jr | 4e jr | Totaal |
| \bar{x} Serum Ca mg% Spr. | 10.62 (5) 10.20 - 11.00 | 10.41 (12) 9.52 - 11.44 | | | | |
| \bar{x} Serum P mg% Spr. | 2.23 (4) 2.10 - 2.30 | 2.75 (12) 2.11 - 3.50 | | | | |
| UV _{Ca} mg/24 ^u SD \bar{x} | 330 (5) 93 | 216 (2) | 253 (8) | 241 (5) | 274 (8) | 259 (23) |
| | | 69 | 86 | 100 | 53 | 73 |
| UV _P mg/24 ^u SD \bar{x} | 853 (5) 171 | 806 (2) | 758 (8) | 1012 (5) | 1165 (8) | 959 (23) |
| | | 6 | 215 | 180 | 298 | 286 |

Patient nr. 19, P.v.V., een 60-jarige man, heeft sinds 1947 last van niersteenaanvallen en loosde sinds 1964 regelmatig spontaan steentjes, gepaard gaande met haematurie. In dit jaar werd hij geopereerd wegens een niercyste links. Tussen 1964 en 1968 plaste hij nog regelmatig steentjes uit, terwijl tussen 1968 en 1971 de steenvorming progressief bleek. Sinds september 1971 gebruikte patient hygroton en een zuivelvrij dieet. De behandeling met hygroton is in april 1974 gestaakt. In december 1971 en september 1972 kreeg hij wederom een niersteenaanvalletje zonder dat er echter een steentje werd uitgeplast.

Patient is voorts bekend met een oud anteroseptaal infarct en een compleet RBBB.

Bij het lichamelijk onderzoek worden geen afwijkingen gevonden, behalve een bloeddruk van 150/100.

Het chemisch onderzoek van het bloed bracht eveneens geen afwijkingen aan het licht.

Urinekwelen: 4x steriel.

Urine-acidificatie: pH daalde tot 4.9.

Röntgenonderzoek: bij het begin als wel gedurende en na staken van de medicamenteuze therapie zijn op het buikoverzicht en het IVP links 4 kleine concrementjes zichtbaar en rechts een groter.

Tabel 3-XXIV, Patient 19, P.v.V.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) |
|--|--|--|-------------------|----------------|---|
| Serum Ca mg% \bar{x} Spr. | 9.74 (8) 9.20 - 10.20 | 9.95 (5) (9.72 - 10.52) | | | 10.08 (2) 9.76 en 10.40 |
| Serum P mg% Spr. | 2.32 (8) 1.83 - 3.30 | 2.30 (5) (1.46 - 3.07) | | | 3.13 (1) -- |
| UV _{Ca} mg/24 ^u \bar{x} SD | 251 (5) 76 | 1 ^e jr | 2 ^e jr | Totaal | |
| | | 160 (2) 47 | 100 (2) 16 | 130 (4) 45 | |
| UV _P mg/24 ^u \bar{x} SD | 1145 (2) 447 | 608 (2) 135 | 791 (2) 102 | 699 (4) 144 | |

Patiënte nr. 20, E.P., een 26-jarige vrouw heeft in 1969 voor het eerst klachten gekregen, die wezen in de richting van niersteenlijden. Vanaf april 1970 had zij tot augustus 1970 koliekaanvallen met een frequentie van één maal per 14 dagen. Toen werd rechts een uretersteen verwijderd. Hierna heeft patiënte nog een knagende pijn in de rechterflank gehouden. Sinds oktober 1971 gebruikte zij hygroton en een zuivelvrij dieet. Sindsdien heeft zij intermitterend klachten gehouden tot juli 1973 toen er rechts een uretersteen werd verwijderd, die reeds vóór het begin van de behandeling aanwezig was. Hierna heeft patiënte geen klachten meer gehad. Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het chemisch onderzoek van het bloed had normale uitslagen. Urinekweken: 1x E.Coli (1972), 6x steriel. Urine-acidificatie: pH van 7.0 naar 4.9. Steenanalyse: weddeliet 100% (röntgendiffractie). Röntgenonderzoek: op het buikoverzicht en het IVP was er in de rechter nier een steen te zien. Na juli 1973 bleek deze steen verdwenen. In de onderpool van de linker nier zijn één langwerpige kalkhoudende schaduw en twee kleine concrementen zichtbaar. Deze sieenschaduwen zijn gelijk van grootte gebleven.

Tabel XXV, Patiënt 20, E.P.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | |
|---------------------------------------|--|--|-------------------|-------------------|----------------|
| | | | | | |
| Serum Ca mg% Spr. \bar{x} | 9.81 (9) | 10.14 (11) | | | |
| | 9.40 - 10.30 | 9.44 - 10.76 | | | |
| Serum P mg% Spr. \bar{x} | 3.15 (8) | 2.66 (8) | | | |
| | 2.48 - 3.57 | 2.08 - 3.47 | | | |
| UV Ca mg/24 ^u \bar{x} SD | 409 (3) 42 | 1 ^e jr | 2 ^e jr | 3 ^e jr | Totaal |
| | | 221 (4) 103 | 190 (4) 43 | 190 (8) 71 | 198 (16) 71 |
| UV P mg/24 ^u \bar{x} SD | 481 (3) 239 | 785 (3) | 468 (4) | 738 (8) | 675 (15) |
| | | 153 | 123 | 294 | 259 |

Patient nr. 21, J.v.d.H., een 64-jarige man, lijdt sinds 1964 aan intermitterende niersteenkoliëken en spontane steenlozingen (2x). Vanaf 1967 is hij klachtenvrij geweest tot 1969, toen de pijn weer terugkwam zonder dat er sprake was van koliëken. Op het IVP werd toen een steen aan de linkerzijde gezien. Patient gebruikte van oktober 1971 tot juni 1972 hygroton en voorts een zuivelvrij dieet. In oktober 1973 heeft patient wederom enkele niersteenkoliëken doorgemaakt.

Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gezien.

Het chemisch onderzoek van het bloed had normale uitslagen.

Urinekwelen: 3x steriel.

Urine-acidificatie: de pH daalde tot 4.9.

Röntgenfoto's: op de foto van de lumbale wervelkolom waren tekenen te zien van spondylolysis.

Op het buikoverzicht waren in de rechter en in de linkernier 2 kalkhoudende concremenen zichtbaar, die in het verloop van de controle ongewijzigd zijn gebleven.

Tabel 3-XXVI, Patient 21, J.v.d. H.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | |
|--|--|--|---|-------------------|-----------------|--|
| Serum Ca mg% Spr. | 10.35 (2) 10.00 en 10.70 | 10.44 (3) 10.16 - 10.88 | 9.68 (5) 9.20 - 10.08 | | | |
| Serum P mg% Spr. | 2.60 (1) -- | 2.05 (1) -- | 2.64 (4) 2.17 - 3.07 | | | |
| | | 1 ^e jr | 2 ^e jr | 3 ^e jr | Totaal | |
| UV _{Ca} mg/24 ^u SD | 242 (4) 47 | 189 (3) 58 | 175 (6) 46 | 172 (4) 31 | 175 (10) 41 | |
| UV _P mg/24 ^u SD | 657 (4) 154 | 668 (3) 213 | 700 (6) 194 | 850 (4) 216 | 760 (10) 206 | |

Patiënte nr. 22, A.Kr. -F., een 45-jarige vrouw, heeft vanaf 1962 klachten als gevolg van niersteenlijden. Aanvankelijk had zij koliekpijnen aan de rechterkant, die na enige maanden verdwenen, nadat zij spontaan een steentje geloosd had. Tot 1970 heeft zij nog wel zeurende pijn gehad aan de rechterzijde. In 1970 zijn de klachten weer toegenomen, nu aan de linkerzijde gelokaliseerd. Deze pijn is in december 1971 zodanig verergerd dat in januari 1972 een pyelotomie links verricht moest worden, op basis van een reeds lang tevoren bestaande steen. In juli 1973 heeft patiënte nog een niersteenkoliek aan de linkerzijde doorgemaakt, terwijl ze vanaf december 1973 intermitterend geklaagd heeft over zeurende pijn in de linker lendenstreek. In oktober 1971 werd gestart met hygroton en een zuivelvrij dieet. De behandeling met hygroton werd in september 1973 gestaakt.

Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

Het chemisch onderzoek van het bloed liet, behalve een basale iPTH spiegel van 2885 pg runder PTH aeq/ml, geen afwijkingen zien.

TRP: 91 en 94%.

Een biopsie uit de crista iliaca vertoonde een normale botombouwactiviteit.

Urinekweeken: 1x E.Coli (1971), 1x Klebsiella (1972), 9x steriel.

Urine-acidificatie: pH daalde van 6.3 tot 4.8.

Steenanalyse: 60% whewelliet en 40% weddeliet (röntgendiffractie).

Röntgenonderzoek: Schedel en handen vertoonden geen afwijkingen.

Op het buikoverzicht waren er in het gebied van de rechter en linker nier 3 stenen te zien, terwijl er zich in de onderpool van de linker nier een conglomeraat van 3 kleine kalkhoudende schaduwtjes bevond. In maart 1972 bleken 2 grotere stenen links verdwenen evenals in 1974 het concrement rechts.

Tabel 1-XXVII, Patiënt 22, A.Kr.F.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | |
|--|--|--|-------------------|----------|---|-------------------|---------|
| Serum Ca mg% Spr. \bar{x} | 10.33 (7) 9.60 - 11.30 | 9.77 (6) 9.24 - 10.28 | | | 9.97 (3) 9.88 - 10.16 | | |
| Serum P mg% Spr. \bar{x} | 3.31 (7) 2.70 - 3.50 | 3.49 (6) 2.88 - 4.28 | | | 3.46 (3) 3.16 - 3.81 | | |
| UV _{Ca} mg/24 ^h SD \bar{x} | 211 (4) 33 | 1 ^e jr | 2 ^e jr | Totaal | 3 ^e jr | 4 ^e jr | Totaal |
| | | 124 (6) | 112 (4) | 119 (10) | 187 (4) | 222 (2) | 199 (6) |
| UV _P mg/24 ^h SD \bar{x} | 496 (4) 172 | 52 | 31 | 43 | 38 | 13 | 35 |
| | | 612 (6) | 521 (4) | 575 (10) | 637 (4) | 1282 (2) | 852 (6) |
| | | 157 | 102 | 140 | 189 | 8 | 364 |

Patiënte nr. 23, W.K.-M., een 40-jarige vrouw, heeft sinds 1968 klachten tengevolge van niersteenlijden. In deze periode heeft ze spontaan een steen geloosd. Patiënte heeft nooit koliekpijn gehad, terwijl er tussen 1968 en 1974 macroscopisch nooit bloed bij de urine gezien werd. Vanaf november 1971 gebruikte patiënte hygroton en een zuivelvrij dieet. De therapie met hygroton werd in mei 1973 weer gestaakt. In oktober 1974 heeft zij gedurende enige dagen pijn rechts onder in de buik en in de rechter lendenstreek gehad, die gepaard ging met macroscopische haematurie. Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het chemisch onderzoek van het bloed had normale uitslagen, behoudens een basale spiegel van iPTH in het plasma van 1120 pg runder PTH aeq. per ml. TRP: 85 en 86%.

Een biopsie uit de crista iliaca liet normaal bot zien zonder verhoogde ombouwactiviteit.

Urinekweken: 1x E.Coli (1974) en 3x steriel.

Urine-acidificatie: pH daalde van 5.2 naar 4.8.

Röntgenonderzoek: bij de aanvang van de behandeling waren op het buikoverzicht en het IVP 3 concrementschaduwen aanwezig (in de onderpool van de rechternier en in de boven- en onderpool van de linkernier). Deze concrements zijn tot 1 januari 1975 onveranderd gebleven.

Tabel 3-XXVIII, Patiënte 23 W.K.-M.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | |
|--|--|--|-------------------|-----------------|---|-------------------|-----------------|
| \bar{x} Serum Ca mg% Spr. | 9.48 (1) -- | 9.87 (6) 9.24 - 10.60 | | | 9.96 (4) 9.84 - 10.28 | | |
| \bar{x} Serum P mg% Spr. | 3.72 (1) -- | 2.49 (5) 2.11 - 2.79 | | | 2.96 (3) 2.57 - 3.26 | | |
| | | 1 ^e jr | 2 ^e jr | Totaal | 2 ^e jr | 3 ^e jr | Totaal |
| UV _{Ca} mg/24 ^u \bar{x} SD | 248 (2) 52 | 151 (6) 80 | 227 (4) 58 | 181 (10) 79 | 453 (4) 113 | 346 (6) 69 | 389 (10) 99 |
| UV _P mg/24 ^u \bar{x} SD | 607 (2) 90 | 908 (6) 98 | 1047 (4) 209 | 964 (10) 158 | 1091 (4) 166 | 918 (6) 127 | 987 (10) 161 |

Patient nr. 24, R.v.B., een 29-jarige man, heeft vanaf 1962 klachten, die berusten op niersteenlijden, beginnend met pijn aanvallen aan de rechterzijde met haematurie. Aanvankelijk heeft hij wat gruis uitgeplast met een frequentie van 2 tot 3 maal per jaar. In het begin van 1970 is patient spontaan enkele steentjes kwijtgeraakt, terwijl hij tussen juli en september 1971 wederom spontaan 2 steentjes loosde. In deze periode gingen de steenlozingen gepaard met kolieken en haematurie. Deze steenlozingen recidiveerden in december 1971, in maart 1972 en in maart 1974. Sinds december 1971 gebruikte patient hygroton en een zuivelvrij dieet. Er waren onderbrekingen van de behandeling met hygroton in april en mei 1973 en in maart 1974.

Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het chemisch onderzoek van het bloed had steeds normale uitslagen. Urinekweken: 7x steriel.

Urine-acidificatie: pH daalde van 4.8 tot 4.5.

Steenanalyse: 50% whewelliet en 50% weddeliet (röntgendiffractie).

Röntgenonderzoek: op het buikoverzicht en het IVP waren op de bovenpool van de rechternier 4 speldeknopgrote concrementjes zichtbaar, terwijl op de onderpool van de rechternier aanvankelijk een kalkschaduwte zichtbaar was, dat na maart 1972 niet meer gezien werd.

Tabel 3-XXIX, Patient 24, R.v.B.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | |
|---|--|--|-------------------|-------------------|----------------|
| | | | | | |
| Serum Ca mg% Spr. \bar{x} | 10.13 (4) | 10.38 (10) | | | |
| | 9.72 - 10.88 | 9.92 - 11.04 | | | |
| Serum P mg% Spr. \bar{x} | 3.07 (2) | 3.12 (10) | | | |
| | 2.79 en 3.35 | 2.42 - 3.66 | | | |
| UV _{Ca} mg/24 ^u \bar{x} SD | 291 (4) 72 | 1 ^e jr | 2 ^e jr | 3 ^e jr | Totaal |
| | | 134 (8) 32 | 227 (4) 72 | 217 (6) 91 | 183 (18) 76 |
| UV _P mg/24 ^u \bar{x} SD | 784 (2) 108 | 767 (8) | 833 (4) | 1030 (6) | 869 (18) |
| | | 218 | 68 | 140 | 201 |

Patient nr. 25, H.v.C., een 42-jarige man, lijdt sinds 1970 aan niersteen-aanvallen. De eerste aanval kwam in augustus 1970 en was aan de rechterzijde gelokaliseerd. Het is niet zeker of er toen een steen is geloosd. Dit was wel het geval in september 1970. In juni 1971 kreeg patient wederom koliek-aanvallen nu aan de linkerkant. De laatste aanvallen dateren van september 1971 (koliekpijn rechts). Patiente gebruikte vanaf februari 1972 hygroton en een zuivelvrij dieet. De behandeling met hygroton werd in februari 1974 gestaakt.

Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden, afgezien van een bloeddruk, die aanvankelijk 150/100, later 130/90 bedroeg.

Het chemisch onderzoek van het bloed leverde normale uitslagen op.

Urinekwelen: 2x steriel.

Urine-acidificatie: pH van 5.2 naar 4.9.

Steenanalyse: calciumoxalaat (röntgendiffractie).

Röntgenonderzoek: links ter hoogte van L.III en L.IV bleken zich multipale verkalkingen te projecteren, die bij uitdraaien buiten de nier bleken te liggen. In het gebied van de nieren werden geen concrementschaduwē meer gezien, ook niet na staken van de therapie met hygroton.

Tabel 3-XXX, Patient 25, H.v.C.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) |
|--------------------------|--|--|-------------------|---------|---|
| \bar{x} | 9.90 (2) | 9.97 (6) | | | -- |
| Serum Ca mg% Spr. | 9.52 en 10.28 | 9.60 - 10.32 | | | -- |
| \bar{x} | -- | 2.70 (1) | | | -- |
| Serum P mg% Spr. | -- | -- | | | -- |
| | | 1 ^e jr | 2 ^e jr | Totaal | Totaal |
| UV \bar{x} | 310 (2) | 252 (5) | 210 (4) | 234 (9) | 262 (2) |
| Ca mg/24 ^u SD | 14 | 79 | 44 | 66 | 32 |
| UV \bar{x} | 1119 (2) | 1006 (5) | 829 (4) | 928 (9) | 1368 (2) |
| P mg/24 ^u SD | 69 | 223 | 121 | 198 | 175 |

Patient nr. 26, S.H., een 50-jarige man, heeft sinds 1956 met grote tussenpozen (tot 1 jaar) last van niersteenaanvallen gehad, aan de rechterkant gelokaliseerd, waarbij spontaan steentjes geloosd werden. In 1970 heeft patient wederom pijn gekregen rechts vóór in de buik die uiteindelijk leidde tot een pyelotomie in november van dat jaar. Eind 1971 kwamen de kolieken aan de rechterzijde terug, gevolgd door het spontaan lozen van een steen, die kort tevoren op een buikoverzichtsfoto in de rechter ureter was gezien.

In april 1972 kreeg patient behandeling met hygroton en een zuivelvrij dieet. De medicamenteuze therapie is gestaakt in mei 1974. Sinds december 1971 heeft patient geen klachten meer gehad.

Bij het lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk gevonden van 170/100.

Het chemisch onderzoek van het bloed had normale uitslagen behalve een geringe verhoging van het urinezuurgehalte (0.48 mmol/l).

Urinekweken: 2x steriel.

Urine-acidificatie: pH van 5.4 naar 5.2.

Steenanalyse: 2x calciumoxalaat (röntgendiffractie).

Röntgenonderzoek: op het buikoverzicht werden na november 1971 geen kalkhoudende concrementen gezien. Het skelet imponeert als contrastarm.

Tabel 3-XXXI, Patient 26, S.H.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | | Na staken van behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) |
|---------------------------------|--|--|-------------------|-----------------|---|
| \bar{x} | 9.60 (2) | 10.70 (5) | | | 10.13 (3) |
| Serum Ca mg% Spr. | 9.40 en 9.80 | 10.20 - 11.36 | | | 9.96 - 10.36 |
| \bar{x} | 2.40 (1) | 3.09 (5) | | | 3.64 (3) |
| Serum P mg% Spr. | — | 2.60 - 4.00 | | | 3.41 - 4.03 |
| | | 1 ^e jr | 2 ^e jr | Totaal | Totaal |
| IV_{Ca} mg/24 ^u SD | 258 (2) 1 | 137 (8) 59 | 147 (4) 26 | 140 (12) 50 | 335 (4) 48 |
| UV_P mg/24 ^u SD | 653 (1) — | 773 (8) 192 | 1065 (4) 133 | 870 (12) 221 | 1036 (4) 123 |

Patiënte nr. 27, J.G.-v.d.L., een 54-jarige vrouw, heeft sinds 1967 niersteen-aanvallen met recidiverende urineweginfecties gehad, waarbij zij enkele malen een steentje uitplaste. Vanaf mei tot augustus 1972 had zij vrij regelmatig pijn in de rechter lendenstreek en in het verloop van de rechter ureter, culminerend in koliekaanvallen in september. Sinds de behandeling met hygroton en een zuivelvrij dieet met ingang van oktober 1972 heeft zij nog vier maal een steentje uitgeplast, soms voorafgegaan door min of meer hevige pijn-aanvallen, terwijl er tussendoor regelmatig gruis in de urine zat. In april 1974 kreeg patiënte hevige koliekpijn links, die de aanleiding was voor een pyelotomie links. Hierna heeft zij geen klachten meer vertoond. Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het chemisch onderzoek van het bloed leverde normale uitslagen op. Urinekweken: 9x steriel. Urine-acidificatie: pH van 6.8 naar 4.8. Steenanalyse: 75% weddeliet en 25% whewelliet (röntgendiffractie). Röntgenonderzoek: op het IVP en het buikoverzicht is van vóór de behandeling tot de lithotomie in mei 1974 in de linker nier een kalkhoudend concrement gezien.

Tabel 3-XXXII, Patiënte 27 J.G.-v.d.L.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | |
|--|--|--|-------------------|----------|
| \bar{x} | 9.96 (2) | 10.24 (10) | | |
| Serum Ca mg% Spr. | 9.26 en 10.24 | 9.64 - 11.24 | | |
| \bar{x} | 3.20 (2) | 2.81 (10) | | |
| Serum P mg% Spr. | 2.60 en 3.80 | 2.57 - 3.22 | | |
| | | 1 ^e jr | 2 ^e jr | Totaal |
| \bar{x} | 269 (6) | 169 (12) | 167 (6) | 181 (18) |
| UV _{Ca} mg/24 ^u SD | 21 | 42 | 28 | 38 |
| \bar{x} | 805 (5) | 638 (12) | 578 (6) | 618 (18) |
| UV _P mg/24 ^u SD | 337 | 126 | 32 | 107 |

Patient nr. 28, H.H., een 60-jarige man, heeft sinds 1938 klachten, die berusten op niersteenlijden. Aanvankelijk kwamen de kolieken met grote intervallen (soms van 6 jaar), eindigend veelal met een transvesicale steenverwijdering. De pijn zat aanvankelijk zowel links als rechts. In 1966 werd een pyelotomie aan de linkerzijde verricht. In aansluiting aan deze operatie heeft patient nog pijn gehouden, die ophield na het spontaan lozen van enkele stenen.

Sinds augustus 1972 heeft patient weer pijn, aanvankelijk zeurend van karakter, in de linker lendenstreek en in het verloop van de linker ureter. Vanaf april 1974 is de pijn koliekachtig geworden en traden recidiverende urineweginfecties op. Drie weken hierna is hij spontaan een steentje kwijtgeraakt. In augustus 1974 traden weer kolieken aan de linkerzijde op. Dit was reden om een pyelolithotomie en een onderpoolsresectie aan de linkerzijde te doen verrichten. Sinds januari 1973 wordt patient behandeld met hygroton en een zuivelvrij-, zoutarm dieet. De klachten in de periode van behandeling berustten op praeëxistente stenen. Vanwege een tevens bestaande hypertensie gebruikt patient nog 3x 250 mg alphamethyldopa per dag. Bij het lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk gevonden van 200/115. Het chemisch onderzoek van het bloed liet geen afwijkingen zien.

Urinekweken: 2x steriel.

Urine-acidificatie: pH van 6.4 naar 5.0.

Steenanalyse: weddeliet met sporen whewelliet en apatiet (röntgendiffractie).

Röntgenonderzoek: zowel op het buikoverzicht als op het IVP zijn tot augustus 1974 in de linker nier één grote kalkschaduw en twee kleinere concrementen gezien.

Tabel 3-XXXIII, Patient 28, H.H.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | |
|--|--|--|-------------------|----------|
| | | 1 ^o jr | 2 ^o jr | Totaal |
| Serum Ca mg% Spr. \bar{x} | 9.74 (2) | 10.32 (4) | | |
| | 9.56 en 9.92 | 10.00 - 10.64 | | |
| Serum P mg% Spr. \bar{x} | 3.55 (2) | 2.25 (3) | | |
| | 3.38 en 3.72 | 2.17 - 2.33 | | |
| UV _{Ca} mg/24 ^u SD \bar{x} | 375 (2) | 245 (6) | 356 (4) | 289 (10) |
| | 8 | 63 | 122 | 102 |
| UV _P mg/24 ^u SD \bar{x} | 604 (2) | 605 (6) | 821 (4) | 692 (10) |
| | 22 | 267 | 242 | 296 |

Patient nr. 29, L.L., een 42-jarige man, heeft sinds 1967 klachten van pijn in de lendenstreek voornamelijk aan de linkerzijde. Tot eind 1972 heeft patient ongeveer 10 kleine steentjes uitgeplast, terwijl hij tussendoor ook gruis in de urine verloor. Sinds mei 1973, toen de behandeling met hygroton en een zuivelvrij dieet gestart werd, heeft patient nog twee maal spontaan een steentje geloosd zonder dat hierbij kolieken optraden.

Bij het lichamelijk onderzoek worden geen afwijkingen gevonden.

Het chemisch onderzoek van het bloed liet geen afwijkingen zien.

Urinekweken: 7x steriel.

Urine-acidificatie: pH van 6.7 naar 4.6.

Steenanalyse: 100% brushiet (röntgendiffractie).

Röntgenonderzoek: op het buikoverzicht zijn in de linkernier zeker 3 concrementjes met daaromheen 2 zeer kleine kalkschaduwtes aanwezig gebleven.

Er is zeker geen progressie.

Tabel 3-XXXIV, Patient 29, L.L.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | | |
|---|--|--|-------------------|-----------------|
| | | 1 ^e jr | 2 ^e jr | Totaal |
| \bar{x} Serum Ca mg% Spr. | 10.00 (5) 9.44 - 10.52 | 10.23 (11) 9.80 - 10.68 | | |
| \bar{x} Serum P mg% Spr. | 2.95 (2) 2.26 en 3.63 | 3.17 (10) 2.79 - 3.47 | | |
| \bar{x} UV _{Ca} mg/24 ^u SD | 257 (4) 64 | 174 (8) 33 | 158 (3) 15 | 170 (11) 30 |
| \bar{x} UV _P mg/24 ^u SD | 677 (4) 228 | 752 (8) 214 | 720 (3) 285 | 743 (11) 220 |

Patient nr. 30., A.L., een 43-jarige man, heeft sinds 1949 klachten die berusten op niersteenlijden. Sinds die tijd heeft patient 13 steentjes uitgeplast, met regelmatige tussenpozen, terwijl hij van 1965 tot 1971 klachtenvrij is geweest. Sinds 1971 zijn de klachten echter progressief met zeurende en koliekachtige pijn en spontaan lozen van steentjes. Vanaf 1972 heeft patient een zuivelvrij dieet en in augustus 1973 is gestart met hygroton. In juni 1974 heeft hij nog eenmaal een koliekaanval aan de linkerzijde gehad, gepaard gaande met macroscopische haematurie. Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het chemisch onderzoek van het bloed bracht geen afwijkingen aan het licht. Urinekweken: 4x steriel. Urine-acidificatie: pH van 6.2 naar 5.4. Steenanalyse: 90% weddeliet en 10% whewelliet (röntgendiffractie). Röntgenonderzoek: op het IVP en het buikoverzicht is constant in de onderpool van de rechternier een klein kalkschaduwte zichtbaar gebleven.

Tabel 3-XXXV, Patiënt 30., A.L.

| | Voor behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) | Tijdens behandeling met hygroton (zuivelvrij-dieet) |
|---|--|--|
| \bar{x} Serum Ca mg% Spr. | 9.94 (2) 9.88 en 10.00 | 10.29 (8) 9.24 - 11.04 |
| \bar{x} Serum P mg% Spr. | 3.58 (2) 3.35 en 3.80 | 3.12 (8) 2.36 - 4.00 |
| \bar{x} UV _{Ca} mg/24 ^u SD | 225 (6) 35 | 1 ^e jr |
| | | 97 (4) 23 |
| \bar{x} UV _P mg/24 ^u SD | 853 (6) 145 | 813 (4) 73 |

Patient nr. I, B.D., een 67-jarige man, heeft sinds 1956 recidiverende niersteenaanvallen voornamelijk aan de linker zijde gelokaliseerd. Hierbij heeft hij herhaalde malen steentjes uitgeplast. In 1962 werd de diagnose IHC gesteld. Deze diagnose werd in 1969 gewijzigd in "hypercalciurie op basis van medullaire sponsnieren". Sinds mei 1969 wordt hij behandeld met hygroton en een zuivelvrij dieet. Tijdens deze behandeling heeft hij in 1969 en in 1974 in totaal nog 4 steentjes geloosd met een overeenkomende afname van het aantal concrementjes op de buikoverzichtsfoto's.

Bij het lichamenlijk onderzoek werd een zacht blazend systolisch souffletje over de apex gehoord (graad I/VI). Er was een thoracale kyphoscoliose naar rechts. Het chemisch onderzoek van het bloed vertoonde geen afwijkingen. Kreatinine klaring 74 ml/min.

Urinekweken: E.Coli (december 1969), 2x steriel.

Steenanalyse: 70% apatiet en 30% whewelliet (röntgendiffractie).

Röntgenonderzoek: op het IVP werden beiderzijds sponsnieren gezien. In de beide nieren waren multipale kleine concrementen aanwezig, waarvan er in de onderpool van de rechter enkele verdwenen zijn tussen augustus en december 1969. Op de foto's van bekken en wervels werd een duidelijke osteoporose gezien met een inzakking van het corpus van Th.VIII.

De UV_{Ca} was voor de behandeling met hygroton bij gebruik van een zuivelvrij dieet gemiddeld 355 mg en tijdens behandeling met hygroton gemiddeld 260 mg (-27%).

Patient nr. II, H.V., een 55 jarige man, heeft sinds 1955 recidiverende niersteenkoliekken, die steeds aan de linkerzijde zijn gelokaliseerd. Het niersteenlijden werd geassocieerd met het bestaan van medullaire sponsnieren en hypercalciurie. De koliekken bleven hierna weg tot 1970 toen de pijn recidiveerde, nu ook weer aan de linkerkant. De pijn was toen meer zeurderig van karakter en kwam tweemaal per week voor. Vanaf september 1971 wordt hij behandeld met hygroton en een zuivelvrij dieet. Tijdens deze behandeling kreeg hij in juli 1972 een koliekaanval aan de linkerkant en in november 1972 werd hij behandeld voor een urineweginfectie. (Proteus Mirabilis). In april 1974 had hij klachten en verschijnselen van een nierbekkenontsteking (Proteus Mirabilis). In 1957 is patient geopereerd wegens een hernia nucleï pulposi en sinds juni 1974 wordt hij behandeld wegens een polyneuropathie e causa ignota.

Bij het lichamenlijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

Het chemisch onderzoek van het bloed leverde geen abnormale uitslagen op.

Urinekweken: Proteus Mirabilis (februari 1971, december 1972, augustus 1974), Proteus Mirabilis en E.Coli (mei 1971), 6x steriel.

Urine-acidificatie: pH daalde tot 5.3.

Röntgenonderzoek: op het IVP werden medullaire sponsnieren gezien. De buikoverzichtsfoto's toonden een dicht opeen liggend groepje van kalkschaduwtes in de onderpool van de rechter nier, terwijl ook in de bovenpool van de linker nier een kalkhoudend concrement te zien was. In het verloop van de behandeling werden geen veranderingen geconstateerd.

De UV_{Ca} per 24 uur was bij gebruik van een zuivelarm dieet vóór behandeling met hygroton gemiddeld 324 mg en tijdens behandeling met hygroton gemiddeld 300 mg (-7%).

Patiënte nr. III, R.S.-L., een 31-jarige vrouw, heeft sinds 1964 regelmatig koliekachtige pijnen gehad voornamelijk aan de rechterzijde. Via een pyelotomie in 1965 werd een grote steen rechts verwijderd. In augustus en oktober 1969 werd een pyelotomie resp. ureterotomie nu aan de linker kant verricht. Vanaf mei 1970 werd zij behandeld met hygroton en een zuivelvrij dieet wegens een gevonden hypercalciurie (270 mg per 24 uur bij gebruik van een zuivelvrij dieet). Aangezien het calcium in het bloed opliep van 10,2 mg% vóór behandeling tot gemiddeld 11,4 mg% werd de hygroton in oktober 1971 gestaakt. In deze zelfde maand onderging patiënte een parathyreoïdectomie, waarbij rechts boven een bijschildklier verwijderd werd van 0,8 g. Rechts en links onder werden bijschildklieren gevonden van ongeveer 0,2 g, welke gedeeltelijk werden geëxstirpeerd. Links boven werd een normale bijschildklier gezien. Het chemisch onderzoek van het bloed leverde vóór behandeling met hygroton geen abnormale uitslagen op. Tijdens de behandeling met hygroton ontwikkelde zich een hypercalcaëmie, die niet daalde tijdens toediening van 30 mg prednison per dag gedurende 10 dagen. Het biopt genomen uit de crista iliaca toonde porotische botbalkjes met verhoogde ombouwactiviteit passend bij hyperparathyreoïdie. Op de röntgenfoto's van schedel en handen werden geen tekenen gezien van hyperparathyreoïdie.

Patient nr. IV, P.S., een 25-jarige man, heeft in juni 1973 voor het eerst niersteenkoliek gehad. In juli 1973 kwam de pijn in alle hevigheid terug en was zowel links als rechts gelokaliseerd. Hierna heeft hij enkele malen spontaan een steentje geloosd, hetgeen gepaard ging met zeurende pijn in de nierstreek beiderzijds. Tijdens klinische observatie in november 1973 kon de diagnose primaire hyperparathyreoïdie niet bevestigd worden en werd patient beschouwd te lijden aan idiopathische hypercalciurie. Hij werd hiervoor behandeld met hygroton en een zuivelvrij dieet. Aangezien het calciumgehalte in het bloed steeg van 10,7 mg% vóór behandeling tot 11,2 mg% tijdens behandeling werd de hygroton in september 1974 gestaakt. In oktober 1974 onderging hij een halsexploratie, waarbij 2 cysteuze iets vergrote (gewicht 80 mg) bijschildklieren werden verwijderd. Het chemisch onderzoek van het bloed vertoonde vóór de behandeling met hygroton geen afwijkingen. TmP/GFR 1,28 en 1,07 mmol per liter. Het biopt uit de crista iliaca toonde tekenen van porose. De ombouwactiviteit werd niet te hoog geacht voor de leeftijd van patient. De röntgenfoto van schedel noch van handen vertoonde tekenen van primaire hyperparathyreoïdie.

